



Revista Argentina de Neurología Veterinaria



Órgano de difusión de la Asociación Argentina de Neurología Veterinaria
y de la Asociación Latinoamericana de Neurología Veterinaria

BROUWER



Revista Argentina de Neurología Veterinaria

Vol. 1, Nº 1, Agosto 2010

Buenos Aires, Argentina

ISSN: 1853-1512

Revista de publicación anual de la Asociación Argentina de Neurología Veterinaria (NEUROVET Argentina). Órgano de difusión de la Asociación Latinoamericana de Neurología Veterinaria (NEUROLATINVET).

Editor Responsable:

Prof. Dr. Fernando C. Pellegrino

Comité Editorial:

Méd. Vet. Daniel Farfallini

Méd. Vet. María Elena Martínez

Méd. Vet. Andrés Patricelli

Méd. Vet. Rubén Peña

Comité Evaluador:

Los árbitros externos son designados por el Comité Editorial en función de la temática de los trabajos recibidos.

Informes:

Comité Editorial de la Revista Argentina de Neurología Veterinaria

Portela 929 - C1406FDS

Ciudad Autónoma de Buenos Aires - República Argentina

Tel.: (54-11) 4611-7995

e-mail: neurovet@neurovetargentina.com.ar

Armado, diagramación e impresión

© 2010 – by Editorial Inter-Médica S.A.I.C.I.

Junín 917 – Piso 1º "A" – C1113AAC

Ciudad Autónoma de Buenos Aires - República Argentina

Tels.: (54-11) 4961-7249 / 4961-9234 / 4962-3145

FAX: (54-11) 4961-5572

E-mail: info@inter-medica.com.ar

E-mail: ventas@inter-medica.com.ar

<http://www.inter-medica.com.ar>

Información sobre actividades, proyectos y alcances de nuestra asociación



Este emprendimiento, NEUROVET ARGENTINA, fue iniciado por un pequeño grupo de personas, todas ellas miembros (e incluso socios fundadores) de la Asociación Latinoamericana de Neurología Veterinaria (Neurolatinvet), después del II Congreso Latinoamericano de Neurología Veterinaria realizado en Agosto de 2009 en la ciudad de Bogotá, Colombia.

La gran repercusión de este evento nos hizo tomar conciencia de la real dimensión y la potencialidad que tiene el hecho de aunar esfuerzos y trabajar en forma mancomunada en pos de un objetivo común. De allí surgió la idea (y la necesidad) de repetir esta experiencia a nivel nacional.

Quienes hemos fundado la Asociación solamente hemos dado el paso inicial, y nuestro objetivo es incorporar a este proyecto a todos aquellos colegas interesados, de una u otra forma, en la Neurología Veterinaria.

Los objetivos de Neurovet Argentina, tal como están explicitados en nuestro Estatuto, son los siguientes:

- a) Promover, mediante la organización de congresos, publicaciones o cualquier otro medio, la difusión y actualización de los conocimientos en la materia sobre Neurología Veterinaria y sus derivaciones médicas.
- b) Establecer un nexo de comunicación fluida y permanente para el intercambio de informaciones, conocimientos y experiencias entre los integrantes de la Asociación, que constituya una herramienta de trabajo y consulta, así como en el futuro establecer alianzas y/o fusiones con Organizaciones cuyos objetivos sean concordantes y similares, tanto nacionales como extranjeras.
- c) Promover la participación en foros nacionales e internacionales para la discusión y planificación de estrategias educativas e intelectuales en los distintos ámbitos académicos y profesionales, con más planes de estudio en las diferentes cátedras de nuestras universidades.
- d) Proponer el establecimiento y la unificación de programas o criterios de enseñanza-aprendizaje en todo el país en lo que se refiere a la Neurología Veterinaria y sus derivaciones médicas y/o quirúrgicas.
- e) Asistir a los socios en su función educativa e intelectual a través de intercambio de material con soporte físico o tecnológico.
- f) Propiciar la firma de acuerdos de colaboración con entidades públicas y privadas del país y el extranjero.
- g) Promover la capacitación de recursos humanos especializados haciendo hincapié en la innovación tecnológica.
- h) Mejorar la calidad de la práctica, la educación y la difusión de la materia disciplinaria en la República.
- i) Promover la realización de trabajos científicos a nivel nacional e internacional que contribuyan al crecimiento de nuestra profesión.

Queremos aprovechar este medio para agradecerles a todos aquellos colegas y estudiantes que se han acercado, no sólo para participar como socios, sino también para informarse respecto de esta especialidad y las actividades que podían surgir de esta Asociación.

Durante este año estamos logrando plasmar nuestros objetivos, e incluso superamos nuestras propias expectativas, no sólo por la respuesta que hemos tenido de ustedes, sino porque como resultado de ello, han surgido muchas más posibilidades de las que nos planteamos en un primer momento.

Además de la organización de las Primeras Jornadas de Neurología Veterinaria, realizadas el pasado 15 de mayo, estamos planificando presentarlas en el interior del país.

También hemos constituido algunas comisiones de trabajo (diagnóstico por imágenes, rehabilitación, neurocirugía) con el objetivo de desarrollar actividades en cada una de las áreas que surgen de la práctica de la Neurología en las pequeñas especies. En el futuro pensamos incorporar otros tópicos.

Asimismo, queremos informarles que el año próximo se celebrará el III Congreso Latinoamericano de Neurología Veterinaria, NEUROLATINVET, en Buenos Aires, Argentina. Contamos con que este evento tendrá una participación activa de todos nosotros, con una concurrencia importante de colegas del exterior.

Queremos recordarles nuestro interés en contar con ustedes en todas nuestras actividades. Los esperamos en nuestras conferencias mensuales, convencidos de que su presencia y participación enriquecerá cada evento.

Invitamos a todos los colegas interesados en participar de las actividades de Neurovet Argentina y colaborar activamente en la organización a contactarse con la siguiente dirección de correo electrónico: neurovetarg@gmail.com.

Esperamos que nuestra propuesta sea de su interés y les genere el mismo entusiasmo que a nosotros.

Neurovet Argentina (Asociación Argentina de Neurología Veterinaria)

Socios Fundadores:

Farfallini, Daniel

Martínez, María Elena

Patricelli, Andrés

Pellegrino, Fernando

Peña, Rubén



FORMULARIO DE ASOCIACIÓN NEUROVET ARGENTINA

Nombre y apellido

Título profesional

Año de graduación / Universidad

Carrera de posgrado/ Universidad

Domicilio particular

Domicilio profesional

Teléfono particular

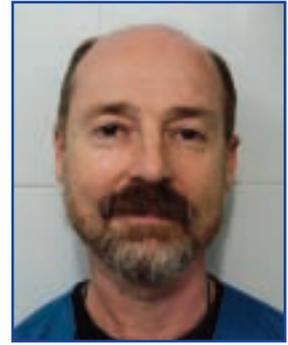
Teléfono profesional

Teléfono celular

Correo electrónico

Página web

Firma y aclaración



Nota del Editor

Uno de los objetivos de la recientemente formada Asociación Argentina de Neurología Veterinaria, tal como está explicitado en su Estatuto, consiste en promover la difusión y actualización de los conocimientos sobre Neurología Veterinaria y sus derivaciones médicas y/o quirúrgicas. La Revista Argentina de Neurología Veterinaria es el primer paso en la consecución de ese objetivo, que se amplifica por el hecho de ser también el órgano de difusión de la Asociación Latinoamericana de Neurología Veterinaria (Neurolatinvet).

Es un gran orgullo poder escribir la primera editorial de esta publicación, a tan poco tiempo de haber creado nuestra Asociación. No sólo por el hecho de haber podido concretar esta difícil empresa, sino también porque es la primera revista especializada en Neurología Veterinaria escrita en idioma español.

Sin ninguna duda, la realidad sociocultural de Latinoamérica es muy diferente a la de otras regiones económicamente más desarrolladas. Las desventajas comparativas que pueden ocasionar nuestras condiciones de trabajo son compensadas en base al esfuerzo y al desarrollo personal, y a la constante adaptación profesional. La traducción de textos extranjeros no es suficiente para que nuestros estudiantes aprendan y nuestros especialistas consulten. Por este motivo, es vital para el crecimiento regional la creación de un espacio en el que los veterinarios latinoamericanos podamos manifestar nuestros conocimientos y preferencias, y publicar nuestros aportes originales.

Sabemos que producir y publicar información científica original y relevante es una difícil tarea. No obstante ello, nos hemos embarcado en esta empresa a partir del convencimiento que el intercambio de informaciones, conocimientos, y experiencias regionales a través de este medio, constituirá una herramienta de trabajo y consulta indispensable para los que nos desempeñamos en este ámbito del conocimiento.

Esperamos la colaboración de todos los colegas que a diario ejercen la Neurología Veterinaria y sus derivaciones, para que esta Revista se consolide, se desarrolle y, en el futuro, pueda transformarse en una publicación de referencia.

Prof. Dr. Fernando C. Pellegrino
Editor Responsable

Índice

Traumatismo craneoencefálico: fisiopatología, monitorización y tratamiento <i>Fernando C. Pellegrino</i>	1
Meningoencefalomielitis en perros y gatos <i>Ragnar Franco Schamall</i>	30
Diagnóstico de la encefalitis necrotizante del perro Pug por resonancia magnética nuclear. Experiencia en Argentina. <i>Daniel Farfallini</i>	35
Comentario: análisis genéticos en caninos <i>Graciela Marrube</i>	39
El Análisis de Asociación Genómica revela que una mutación a nivel de <i>SOD1</i> en la mielopatía degenerativa canina es semejante a la esclerosis lateral amiotrófica <i>Tomoyuki Awano, Gary S. Johnson, Claire M. Wade, Martin L. Katz, Gayle C. Johnson, Jeremy F. Taylor, Michele Perloski, Tara Biagi, Izabella Baranowska, Sam Long, Philip A. March, Natasha J. Olby, G. Diane Shelton, Shahnawaz Khan, Dennis P. O'Brien, Kerstin Lindblad-Toh, Joan R. Coates</i> Traducido por <i>María Elena Martínez</i>	41
Enfermedades degenerativas cerebelosas <i>Fernando C. Pellegrino</i>	50
Meningiomas en gatos. Revisión del tratamiento quirúrgico y su técnica en el Centro Médico Veterinario Buenos Aires (Argentina) durante el período 2000-2009 <i>Andrés Patricelli, Rubén Peña</i>	58
Evaluación de la eficacia del Fenobarbital P 100 mg “Brouwer” en el tratamiento de la epilepsia idiopática en caninos <i>Fernando C. Pellegrino</i>	64
Instrucciones para autores/as	71

Traumatismo craneoencefálico: fisiopatología, monitorización y tratamiento

Fernando C. Pellegrino, MV, PhD

Profesor Titular, Facultad Ciencias Veterinarias - UBA.

Especialista en Docencia Universitaria.

Socio Fundador y Vicepresidente de la Asociación Latinoamericana de Neurología Veterinaria - NEUROLATINVET.

Socio Fundador y Presidente de la Asociación Argentina de Neurología Veterinaria - NEUROVET Argentina.

Introducción

En las últimas décadas, se ha incrementado considerablemente la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos y etiopatogénicos que intervienen en el desarrollo de las lesiones cerebrales traumáticas, y ese conocimiento ha comenzado a ser aplicado en los últimos años a la Medicina Veterinaria. La introducción del empleo de la Escala de Glasgow de Medicina Humana modificada por Shores para animales pequeños, la posibilidad de utilizar métodos de diagnóstico por imágenes como tomografía computada (TC) o resonancia magnética (RM), y la reproducción en modelos experimentales de las lesiones traumáticas observadas en la práctica clínica, han sido los factores que más han contribuido a incrementar este desarrollo. Sumado a ello, en forma reciente, se ha incorporado una actitud crítica en la valoración de las pautas de tratamiento seguidas en el traumatismo craneoencefálico (TCE), a tal punto que un número considerable de medidas terapéuticas utilizadas tradicionalmente en el manejo de estos pacientes han sido cuestionadas en cuanto a su eficacia (hiperventilación, barbitúricos), e inclusive formalmente contraindicadas (corticosteroides). Del mismo modo, la actitud quirúrgica, tanto en los TCE moderados como en los graves, está siendo sometida a debate y existe en general una tendencia más agresiva y precoz en el manejo de determinados grupos de pacientes con lesiones focales.

Actualización en la fisiopatología del traumatismo craneoencefálico

A- Tipos de lesiones traumáticas

El tratamiento adecuado de un TCE requiere de una correcta comprensión de la fisiopatología de los diferentes tipos de alteraciones que aparecen en estos pacientes. Si bien una proporción variable de las lesiones se producen en el momento

mismo del impacto (lesiones primarias), muchas otras se desarrollan con posterioridad al accidente (lesiones secundarias y terciarias), dejando un período variable de tiempo para la potencial intervención terapéutica. Esta secuencialidad temporal de las lesiones se aplica no sólo a los TCE graves sino también a los TCE moderados y leves. Las lesiones secundarias son las que determinan la mortalidad del grupo de pacientes a los que se ha denominado en la literatura "pacientes que hablaron y murieron".

Todos los grados de TCE, incluyendo la concusión, se asocian con algún tipo de daño estructural neuronal. Aunque los mecanismos del trauma pueden ser muy variados, los procesos fisiopatológicos resultantes son similares. En el TCE existe una *lesión cerebral primaria*, inmediata, resultante del mismo traumatismo inicial, que ya está instalada al momento de recibir al paciente, y no hay manera de repararla (el tejido nervioso lesionado, con muerte de neuronas, no tiene actualmente tratamiento). Dentro de esta categoría se incluyen las contusiones, las laceraciones cerebrales y el daño axonal difuso. Las *lesiones cerebrales secundarias*, aunque son desencadenadas por el impacto primario, se manifiestan después de un intervalo más o menos prolongado, luego del accidente. Los hematomas, el "swelling" (tumefacción cerebral) postraumático, el edema y la isquemia son las lesiones más representativas de esta segunda categoría. Las lesiones secundarias pueden ser el sustrato de cascadas bioquímicas que se activan en el momento del impacto, que generan lo que algunos autores denominan *lesiones cerebrales terciarias*. Los principales eventos que han demostrado su importancia en las lesiones traumáticas son la liberación de aminoácidos excitotóxicos, la entrada masiva de calcio en la célula, la activación de la cascada del ácido araquidónico y la producción de radicales libres derivados del oxígeno.

A diferencia de las lesiones primarias, en las lesiones secundarias y terciarias existe, por lo

menos potencialmente, una posibilidad de actuación terapéutica. En la actualidad se considera que el manejo global de los TCE debe fundamentarse en la prevención y en el tratamiento precoz de estas lesiones. La posibilidad de bloquear estos procesos bioquímicos dentro de un período variable (que se denomina "ventana terapéutica"), ha abierto en los últimos años nuevas expectativas en el tratamiento de los TCE.

Desde un punto de vista más práctico, las lesiones traumáticas pueden clasificarse en focales y difusas. La inclusión de un paciente en uno de estos dos grupos, debe hacerse necesariamente a partir de los datos que aportan las imágenes. Esta sencilla clasificación permite diferenciar grupos de pacientes con mecanismos fisiopatológicos, manejo clínico y pronósticos distintos. Las **lesiones focales** (contusiones cerebrales, laceraciones y hematomas) ocasionan deficiencias neurológicas por destrucción tisular e isquemia y, producen un estado de coma sólo si alcanzan un tamaño lo suficientemente importante como para provocar herniación cerebral y compresión secundaria del tronco encefálico, a consecuencia del aumento de la presión intracraneana (PIC). Las **lesiones difusas** son aquellas que no ocupan un volumen bien definido dentro del compartimiento intracraneano (daño axonal, tumefacción cerebral). En esta categoría se incluyen todos aquellos casos con un traumatismo craneoencefálico grave (TCEG), en coma desde el momento del impacto y que no presentan lesiones ocupantes de espacio visibles mediante el diagnóstico por imágenes. El estado de coma se produce principalmente por una afección difusa de los axones a nivel de los hemisferios cerebrales y del tronco encefálico. El estudio anatomopatológico demuestra, de forma casi constante, un daño axonal difuso de magnitud y extensión variables, que se produce preferentemente por mecanismos de aceleración/desaceleración, sobre todo de tipo rotacional, y que es más frecuente en aquellos traumatismos provocados por accidentes automovilísticos.

B- Fisiopatología del TCE

A los conceptos tradicionales sobre la fisiopatología del TCE, en los últimos años, se han agregado algunos aportes significativos. Los más importantes han sido el concepto de evolutividad del daño axonal difuso, el papel de la isquemia y de las alteraciones de los mecanismos de control del flujo sanguíneo en el paciente traumatizado, y el reconocimiento del desarrollo de importantes alteraciones a nivel celular y metabólico.

1- Daño axonal difuso (DAD)

El DAD corresponde a una lesión diseminada de los axones en la sustancia blanca cerebral a consecuencia de un trauma craneano. Es la consecuencia de una cascada de eventos bioquímicos, electrofisiológicos y citoestructurales que llevan a la ruptura de axones en los sitios más vulnerables, de acuerdo con la intensidad y el tiempo de exposición del tejido cerebral a las fuerzas de aceleración y desaceleración. Puede acompañarse de lesiones hemorrágicas en el cuerpo calloso y/o en uno o ambos cuadrantes dorsolaterales del tronco encefálico rostral, las cuales pueden coexistir además con hemorragias en la sustancia blanca subcortical de los hemisferios cerebrales y en el hipocampo, probablemente por ruptura de arteriolas penetrantes.

En años recientes, se ha reconocido al DAD como una de las formas más importantes de lesión primaria del cerebro. Investigaciones en modelos de primates han demostrado que se produce a consecuencia del desplazamiento inercial de la cabeza. En base a consideraciones biomecánicas y datos experimentales, se ha propuesto que el daño producido en el cerebro por el desplazamiento inercial es centrípeto, extendiéndose de manera progresiva a zonas más profundas (Figura 1). A bajos niveles de inercia, se lesiona sobre todo la superficie cortical, lo que puede resultar en concusión cerebral. A medida que el estrés mecánico es mayor el daño se extiende más profundamente, alcanzando el mesencéfalo y el diencefalo, con la generación de un estado de coma. De este modo, si varían los parámetros de la fuerza de aceleración se produce un espectro de cambios patológicos que tiene su correlato en respuestas clínicas variables, que se diferencian en la duración del coma y la severidad de las deficiencias neurológicas. Se ha postulado que existe una graduación de daño axonal que varía desde sólo anomalías funcionales hasta disrupción axonal difusa y grave.

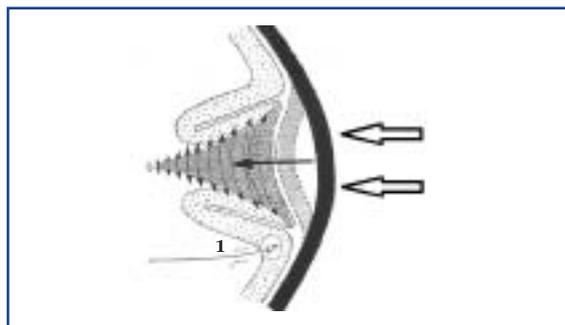


Figura 1: Esquema que demuestra la deformación que pueden sufrir el cráneo y el cerebro a causa de un TCE. Luego del impacto sobre la corteza cerebral, se desarrolla una lesión en forma de cuña hacia la profundidad del encéfalo. 1. Región de un axón sometido a un estiramiento traumático, que posteriormente desarrollará DAD (adaptado de Lafuente, JV, Zarranz, JJ. Biopatología de los traumatismos craneoencefálicos: modelos experimentales. 1998. Rev. Neurol. 26:224-232).

En estudios experimentales en primates, en los que se provocó aceleración angular controlada sin impacto en la cabeza, en ausencia de incremento de PIC o de hipoxia, se calificó al daño axonal en tres grados, que se correlacionaron además con la duración y la severidad del coma, y su eventual pronóstico. El grado 1 se caracteriza por la presencia de esferas de axones retraídos en la sustancia blanca cerebral (edema axonal microscópico); el grado 2 comprende además lesión focal en el cuerpo calloso, a lo que se suma una lesión hemorrágica en el cuadrante dorsolateral del mesencéfalo en el grado 3.

El espectro de DAD encontrado en la histopatología es consistente con las manifestaciones clínicas y con las deficiencias neurológicas resultantes. Se reconoce actualmente que los grados menores de daño se correlacionan con alteraciones en el estado de conciencia, siendo la forma más leve el síndrome de concusión clásico. Con mayor grado de DAD, los pacientes se presentan comatosos desde el inicio del trauma y tienen una recuperación limitada, a pesar de presentar una baja incidencia de hipertensión intracraneana (HIC). Estudios con microscopía electrónica han demostrado que el "rasgado" de axones ocurre entre 20 a 35 minutos después del daño experimental y se localiza preferentemente en la región del nodo de Ranvier. Sin embargo, muchos axones se edematizan en el sitio de la lesión y la pérdida de continuidad ocurre entre las 6 y las 12 horas posteriores al trauma, lo que se denomina axotomía retrasada o secundaria, en contraste con la axotomía primaria que ocurre a los pocos minutos del impacto, y que consiste en una disolución de las proteínas del citoesqueleto. Con el paso de las semanas aparecen racimos o "estrellas" microgliales, y la gliosis se hace evidente. En casos de sobrevivencia más larga, especialmente en estados vegetativos, puede observarse degeneración walleriana de los tractos largos, distalmente al sitio de la sección axonal, en los hemisferios cerebrales, el tronco encefálico y la médula espinal.

Uno de los avances más significativos desde el punto de vista fisiopatológico ha sido la demostración en modelos experimentales de que el DAD podría tener un cierto componente secundario y, por lo tanto, una evolución en el tiempo. La importancia clínica de este hallazgo consiste en que, en alguna medida, esta lesión en teoría podría ser evitable. De manera reciente, se han esclarecido los cambios progresivos que conducen a la degeneración del axón, y llevan finalmente a la interrupción de la conducción. La axotomía primaria se produce por disrupción de la membrana citoplasmática en el momento mismo del traumatismo, y se aprecia en las fibras más finas y poco mielinizadas, más vulnerables al desgarro. La fisiopato-

logía de la axotomía secundaria presenta diferentes patrones de acuerdo con la gravedad de la lesión.

Cuando la membrana citoplasmática es sometida a un estiramiento, reacciona como una malla elástica, y la bicapa lipídica se separa en forma transitoria de las estructuras proteicas que la atraviesan (receptores y canales), que son más rígidas que ella. La consecuente formación de poros permite el paso de moléculas de diverso tamaño y de iones, entre ellos el Ca^{2+} , factor decisivo en la patobiología del TCE. Los defectos de la membrana celular se reparan en pocos minutos, ya sea por recuperación de la bicapa lipídica o bien por un proceso activo de generación de fosfolípidos de membrana.

Los traumatismos leves y moderados actúan directamente sobre el citoesqueleto, alterando los neurofilamentos axonales sin que se verifique afección del axolema. Los traumatismos más graves lesionan la membrana axonal. La entrada masiva de Ca^{2+} al interior del axón activa proteasas calciodependientes, que provocan la compactación de los neurofilamentos y su posterior cuarteamiento, lo cual finalmente ocasiona una disolución del citoesqueleto. Se pueden producir, entonces dos tipos de lesiones, una con solución de continuidad en el axón (axotomía), y otra sin solución de continuidad (daño axonal interno). En cualquiera de ellas, tras la axotomía física o funcional, el segmento distal queda desconectado del cuerpo neuronal y sufre degeneración walleriana, con pérdida del segmento axonal distal y de su campo sináptico. Esta desaferentación contribuye a la morbilidad del TCE.

2- Isquemia, edema cerebral y aumento de la PIC

α- Mecanismos fisiológicos de regulación del flujo sanguíneo cerebral (FSC)

El FSC general o regional se define como el volumen de sangre que atraviesa un territorio en una unidad de tiempo. Es directamente proporcional a la presión de perfusión cerebral (PPC) e inversamente proporcional a la resistencia vascular cerebral (RVC). Se representa por medio de la fórmula: $FSC = PPC/RVC$. La RVC surge de la relación que existe entre el FSC y la PPC. Se genera a nivel de la microcirculación, en vasos de menos de 100 micras de diámetro a partir de un conjunto de fuerzas que se oponen al flujo de la sangre, y que están constituidas por la PIC, la viscosidad de la sangre, el estado anatómico de la vasculatura encefálica y el calibre de las arterias y las arteriolas del encéfalo. Un 50% de la RVC se debe a los vasos extracerebrales y a los grandes vasos de la base del cerebro, y el otro 50% a las pequeñas arterias que nutren el parénquima cerebral. El FSC

no se distribuye de manera uniforme en el tejido cerebral. La sustancia gris recibe de 4 a 6 veces más sangre que la sustancia blanca y ésta a su vez tiene un mayor aporte que la neuroglia.

La PPC nos brinda información indirecta del metabolismo cerebral, ya que en la práctica es difícil contar con instrumentos que puedan medir en forma directa el FSC. La presión de cualquier órgano se define como la presión efectiva que mantiene el flujo sanguíneo, y es equivalente a la diferencia entre la presión de entrada y la de salida del órgano correspondiente. En el caso del encéfalo, la presión de entrada corresponde a la presión de las arterias carótidas internas, que puede ser homologada a la presión arterial media (PAM) sistémica. En cambio, la presión de salida corresponde a la presión de las venas corticales, que es equivalente a la PIC. En pacientes monitorizados con técnicas invasivas es posible estimar la PPC por medio de la fórmula: $PPC = PAM - PIC$. En un adulto sano la PPC oscila alrededor de 80 mmHg.

La capacidad de cualquier órgano de adaptar el flujo sanguíneo a sus necesidades metabólicas es un antiguo concepto fisiológico. Esta adaptación ha recibido, en muchos casos, la denominación de autorregulación, y ello ha generado confusiones al aplicarse este término a la circulación cerebral. La autorregulación cerebral es la capacidad que tiene el encéfalo de mantener un FSC constante a pesar de cambios dentro de un rango determinado en la PAM. La regulación funcional es la capacidad del tejido nervioso de aumentar el aporte sanguíneo en respuesta al incremento de sus requerimientos energéticos. La regulación metabólica consta de tres factores que afectan el FSC de manera potente: la presión de CO_2 , la concentración de hidrogeniones y la presión de O_2 . La regulación metabólica y la regulación funcional son respuestas de las arteriolas a modificaciones del medio químico (plasmático o celular), mientras que la autorregulación cerebral consiste en una respuesta a cambios físicos (presión transmural).

Regulación metabólica: El FSC es influenciado por la concentración de CO_2 , la concentración de H^+ , y la concentración de O_2 (Figura 2). Los vasos cerebrales responden en forma directa a las concentraciones locales de $PaCO_2$, con el FSC acoplado a la demanda metabólica cerebral. Si aumenta la concentración de $PaCO_2$, los vasos cerebrales se dilatan para incrementar el FSC. El efecto contrario ocurre cuando las concentraciones de $PaCO_2$ decrecen. La PaO_2 actúa sólo cuando los valores se encuentran por debajo de 50 mmHg. La

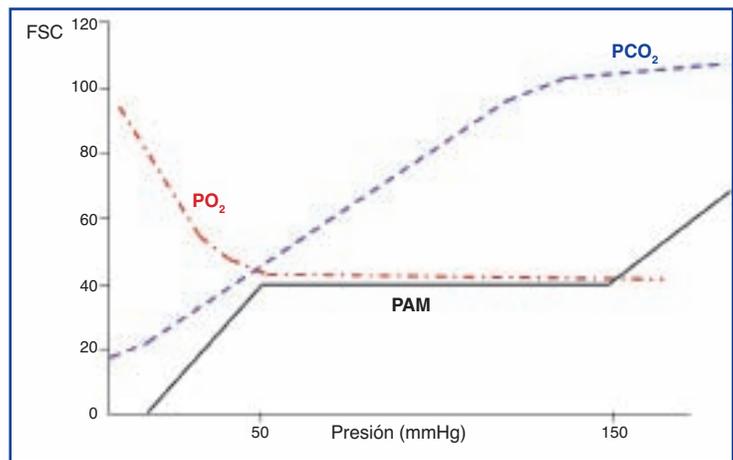


Figura 2: Regulación metabólica: efectos de la presión arterial media (PAM), presión parcial de dióxido de carbono (PCO_2) y presión parcial de oxígeno (PO_2) sobre el flujo sanguíneo cerebral (FSC).

hipoxia tisular representa un fuerte estímulo como resultado de la acidosis láctica, ocasionando vasodilatación arterial. El diámetro de los vasos cerebrales depende principalmente del pH local en el ambiente perivascular. Las alteraciones del pH local son consecuencia directa de las variaciones en la concentración de $PaCO_2$, de forma similar a los mecanismos para la estimulación de la respiración en el área quimiosensitiva de la médula oblonga. Si la regulación química está intacta, la hiperventilación para reducir la concentración de $PaCO_2$ causará vasoconstricción cerebral, disminución del volumen sanguíneo cerebral y, consecuentemente, disminución de la PIC. El efecto contrario ocurrirá con la hipoventilación.

Autorregulación: Los vasos cerebrales también tienen la habilidad de cambiar su diámetro en respuesta a los cambios en la presión sanguínea (autorregulación por presión), para poder mantener un FSC relativamente constante en situaciones de hiper o hipotensión. Estos mecanismos de autorregulación cerebrovascular previenen la hipoperfusión y la subsecuente isquemia durante la hipotensión, y la hemorragia y el edema durante la hipertensión. En la mayoría de las situaciones, el FSC se mantiene constante en un amplio rango de PAM, entre 50 y 150 mmHg (Figura 3). Si tenemos en cuenta que la PIC normal es inferior a los 12 mmHg, podemos estimar que los límites normales de la autorregulación oscilan alrededor de los 40 y 140 mmHg de PPC. Por encima y por debajo de esos límites, el FSC dependerá sólo de la presión sanguínea sistémica. La autorregulación de presiones, además de mantener un FSC constante, posee un papel de protección del circuito capilar, protegiendo al encéfalo del edema y la isquemia. Por debajo del límite de la autorregulación, se puede producir isquemia cerebral, cuyos signos comienzan a aparecer cuando el FSC disminuye por debajo de 20 ml/min/100 g de cerebro, que

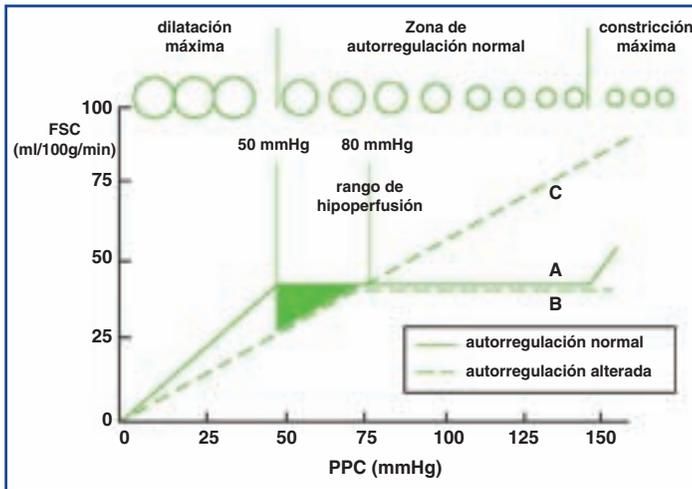


Figura 3: Autorregulación cerebral: efectos de la presión de perfusión cerebral (PPC), sobre el flujo sanguíneo cerebral (FSC).

equivale aproximadamente a una PPC de 40 mmHg. Si, por el contrario, la PPC se eleva por encima de los límites normales de autorregulación se producen hiperemia, edema vasogénico y elevación de la PIC.

Regulación funcional: Existe una relación proporcional entre FSC y el ritmo de metabolismo cerebral (RMC). El RMC se incrementa en forma local por la actividad neuronal intensa, como la que ocurre en los procesos convulsivos o febriles, los cuales tienden a aumentar el RMC y, por lo tanto, el FSC. La hipotermia y las drogas anestésicas reducen el RMC y el FSC. Cuando el FSC disminuye mucho, el RMC se mantiene hasta un nivel determinado, por debajo del cual la extracción de O_2 aumenta para mantener un suministro adecuado al tejido afectado.

b- Alteraciones del FSC y de sus mecanismos de control en el TCE

Diversos estudios han demostrado que el FSC se reduce dentro de las primeras 24 horas del TCE y es especialmente bajo durante las primeras 8 horas inmediatas al impacto. El perfil de la hemodinámica cerebral en los individuos traumatizados se caracteriza por una elevada incidencia de alteraciones de la autorregulación cerebral, una reactividad al CO_2 preservada y un desacoplamiento frecuente entre el consumo cerebral de oxígeno ($CMRO_2$) y el FSC.

Autorregulación cerebral: En el caso de un cerebro lesionado a causa de un TCE, la PIC asume el protagonismo en el control del FSC a partir de los cambios que provoca en la PPC. Por este motivo, la correcta definición de autorregulación cerebral en el cerebro traumatizado tiene que incluir necesariamente el hecho que el FSC debe mantenerse a un nivel constante en el rango de variación de la PPC y no de la PAM. En el encéfalo

traumatizado, los cambios en la PPC son equivalentes a la presión transmural.

La autorregulación es un fenómeno en extremo vulnerable y sensible a cualquier tipo de lesión cerebral. En los TCE, estos mecanismos se encuentran alterados o abolidos. La prevalencia de alteraciones de la autorregulación en la fase aguda del TCEG es superior al 50%. Las alteraciones de la autorregulación no sólo se limitan a la zona lesionada, sino que se extienden hasta zonas distantes de la lesión, e incluso al hemisferio contralateral, ya sea por fenómenos de diasquisis o por la afectación de las vías aferentes/ eferentes a los centros responsables de este tipo de regulación hemodinámica.

Aparte de encontrarse abolida la respuesta, en el paciente con una lesión cerebral traumática, los umbrales normales de la autorregulación pueden estar simplemente desplazados hacia uno u otro lado debido a un número considerable de factores intrínsecos y extrínsecos, tales como la hipertensión arterial crónica, la hipercapnia o la estimulación simpática. Existe un acuerdo generalizado respecto al hecho de que la hipotensión arterial aumenta significativamente la morbimortalidad del paciente con un TCE. En la última década, una de las terapéuticas más empleadas en el tratamiento del TCEG ha sido el mantenimiento de la PPC por encima de los umbrales aceptables, utilizando drogas vasoactivas, si fuera necesario.

Los trastornos de los mecanismos de autorregulación se prolongan en el tiempo más allá de la fase aguda del TCE. Estudios recientes en hematomas cerebrales espontáneos demuestran que las alteraciones de la autorregulación persisten incluso hasta después de las 3 semanas de su aparición.

Reactividad al CO_2 : La autorregulación cerebral y la regulación metabólica (particularmente la reactividad al CO_2) son fenómenos bien diferenciados, que pueden alterarse en forma independiente. A esta situación, que se caracteriza por la preservación de la reactividad al CO_2 y la alteración de la autorregulación, se la denomina vasoparálisis disociada.

La preservación de la reactividad al CO_2 tiene importantes implicaciones terapéuticas. Por una parte, la intensa vasoconstricción cerebral que provoca la hipocapnia es una poderosa herramienta de la que dispone el médico clínico para disminuir la PIC; pero, por otra parte, la hiperventilación excesiva o demasiado prolongada puede provocar importantes reducciones del FSC y, por lo tanto, facilitar o empeorar las lesiones isquémicas. La monitorización de la hemodinámica cerebral es, en consecuencia, imprescindible en aquellos casos en

los que la hiperventilación se usa como medida terapéutica en el tratamiento del TCEG.

Relación entre CMRO₂ y FSC: Cuando se reduce el FSC, inicialmente, el CMRO₂ permanece constante gracias a un incremento del índice de extracción de O₂. Si el FSC sigue disminuyendo, el efecto compensador es insuficiente y aparece la isquemia: el CMRO₂ cae y aumenta la producción cerebral de lactatos. En el encéfalo, el lactato intersticial surge como un metabolito intermedio en la glucólisis aerobia y se genera en grandes cantidades en la glucólisis anaerobia, en un intento de incrementar la producción de ATP a través de una ruta metabólica menos rentable. La disminución en el aporte de O₂ se asocia con deficiencia en la producción de ATP por la vía aeróbica, lo que promueve el cambio a un metabolismo anaeróbico, que produce metabolitos ácidos, como el ácido láctico, y lleva a la reducción del pH intra y extracelular. La acidosis intracelular contribuye a afectar el normal funcionamiento de la bomba de Na⁺/K⁺ ATPasa dependiente, provocando el deterioro de la membrana neuronal.

c- Isquemia cerebral

En el paciente con TCE, la isquemia cerebral es causada por el aumento de PIC (provocado por el edema y la hemorragia), por la reducción en la PPC, o se produce en la fase previa a la atención médica, en forma secundaria a otros trastornos sistémicos, tales como hipoxia, hipotensión o anemia. La isquemia cerebral es la lesión secundaria de mayor prevalencia en los TCEG, y las cascadas metabólicas que ella provoca son la causa más importante de las alteraciones celulares que conducen a lesiones estructurales irreversibles. Alrededor del 90% de los pacientes humanos fallecidos debido a TCE presentan evidencias de lesiones isquémicas.

La isquemia cerebral se produce cuando la perfusión cerebral es deficiente. Está originada por la disminución del flujo sanguíneo hasta un nivel suficiente para interferir con el normal funcionamiento del SN. Debido a su limitación para almacenar sustratos, el encéfalo es un órgano especialmente sensible a los insultos isquémicos. Esta reducida capacidad de almacenamiento lo hace extremadamente dependiente de un aporte continuo y suficiente de oxígeno y glucosa. Cuando decae la PPC, se alteran de manera progresiva las funciones cerebrales hasta que se produce la muerte celular. No todas las neuronas responden de forma similar al insulto isquémico y existe una vulnerabilidad selectiva en razón de la densidad neuronal, la diferente perfusión regional y el distinto metabolismo celular. Las neuronas de la corteza cerebral, el hipocampo, el cerebelo, el núcleo amigdalino y de los núcleos de la base, en general, son más sensi-

bles a la isquemia, y sufren cambios estructurales más precozmente que las neuronas de otras localizaciones y las células gliales.

d- Edema cerebral

El edema cerebral (vasogénico y citotóxico) es la causa más importante del aumento de la PIC. Se debe asumir que en todo paciente con TCE existe algún grado de edema cerebral. El *edema vasogénico* se debe al daño de la barrera hematoencefálica (BHE), que permite el flujo de un ultrafiltrado plasmático rico en proteínas, lo cual se traduce en un incremento de líquido dentro del espacio extracelular cerebral. El edema vasogénico difunde con facilidad a través de la sustancia blanca, probablemente debido a la particular disposición de sus fibras nerviosas y a la baja densidad de capilares. El *edema citotóxico* se debe a la acumulación de líquido en los astrocitos y en las neuronas debido al fracaso de los mecanismos celulares para eliminar el Na⁺ intracelular. Sucede rápidamente después de la interrupción del aporte energético. El término edema citotóxico describe la alteración de la osmorregulación celular que resulta en captación anormal de líquido dentro del citoplasma. El mecanismo primario parece ser una alteración en la bomba de ATP Na⁺/K⁺ dependiente y en el mecanismo de regulación del Ca²⁺ intracelular, que lleva a la incapacidad de mantener un metabolismo celular normal. El anormal influjo intracelular de estos iones arrastra agua osmóticamente, lo que resulta en tumefacción celular. Se presenta a consecuencia de isquemia o hipoxia cerebral.

e- Presión intracraneana (PIC)

La PIC es la presión que existe en el interior de la cavidad craneana. Tiene un valor aproximado de 10-12 mmHg y, en condiciones normales, se encuentra determinada por la suma de las presiones de cada uno de sus componentes: encéfalo, LCR y sangre. Un aumento de uno de estos componentes debe acompañarse necesariamente de una reducción de los otros para mantener la PIC en valores normales. Esta capacidad es conocida como adaptabilidad espacial, distensibilidad volumétrica o compliance cerebral que, en forma analítica, se puede representar como una curva de presión/volumen (Figura 4). En esta curva, la adaptabilidad espacial del cerebro se define como la cantidad de unidades de volumen que se necesitan para aumentar la PIC en una unidad de presión de un punto. Como contrapartida, la elastancia es el aumento de la PIC en una unidad de presión de un punto, que se produce por la adición de una unidad de volumen en el interior del cráneo. La relación presión/volumen ocurre en forma exponencial. Por esto, cuando los mecanismos de autorregulación o de

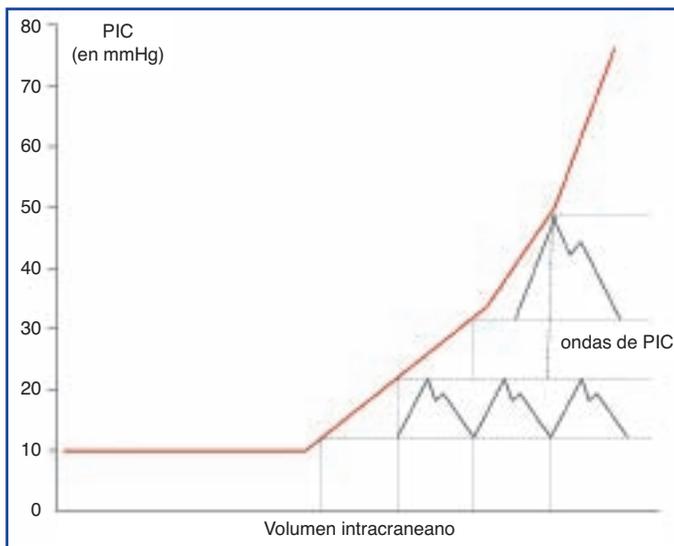


Figura 4: Relación entre el volumen intracraneano y la PIC. La parte plana de la curva representa la acomodación del volumen intracraneano adicional por medio de la absorción de LCR y el desplazamiento desde el interior de la cavidad craneana. Cuando se supera la capacidad de acomodación, volúmenes adicionales provocan un ascenso exponencial en la PIC. También se puede apreciar que la onda de amplitud de los pulsos de la PIC es superior cuando la PIC aumenta. Los pequeños cambios de volumen ocasionados por el latido cardíaco se superponen al volumen intracraneano en estado basal. El incremento de la PIC provoca diferentes cambios de presión en función de la posición en la curva de presión/volumen, lo que explica los incrementos en la amplitud de la onda de pulso de la PIC, en situaciones con PIC elevada.

adaptabilidad espacial han sido sobrepasados, pequeños cambios de volumen pueden producir elevaciones importantes de la PIC. La velocidad con que se desarrollan estos cambios es más importante que el valor final alcanzado. Este es el motivo por el cual los cambios de presión provocados por masas de lento crecimiento (por ejemplo, una neoplasia) son mejor tolerados que los cambios súbitos producidos por un trauma.

La PIC no es un parámetro estático; presenta cualidades pulsátiles, que son la manifestación a nivel encefálico de una serie de fenómenos sistémicos. El registro gráfico de la PIC muestra dos tipos de ondas: una rápida (componente cardíaco), que es sincrónica con el pulso arterial; y otra más lenta (componente respiratorio) que aparece con la respiración (Figura 5). El componente cardíaco es el resultado de la pulsación arterial sistémica que se transmite a los grandes vasos encefálicos, produciendo oscilaciones periódicas en el volumen intracraneano durante la sístole y diástole cardíacas. En realidad, es el reflejo de la respuesta del espacio intracraneano a la entrada del volumen sanguíneo provocado por la sístole cardíaca. Esta onda, similar a la onda arterial sistémica pero de menor amplitud, presenta tres componentes de distinto origen. Se ha postulado que el primer componente (P_1) sería el resultado de la transmisión del pulso carotídeo a los plexos coroideos y a las pequeñas arterias parenquimatosas. Los otros

componentes (P_2 y P_3) serían el resultado del pulso retrógrado simultáneo que, procedente de las venas yugulares, se transmite a las venas corticales y a las venas puente del encéfalo. Sin embargo, el origen de los tres componentes de la onda rápida no ha sido plenamente establecido y continúa siendo motivo de estudio. Al componente cardíaco de la PIC se le añade el efecto de los fenómenos respiratorios. En consecuencia, a las pequeñas ondas cardíacas se les superpone una onda sinusoidal de mayor amplitud y menor frecuencia, resultante de los cambios cíclicos debidos a variaciones en las presiones intratorácica y abdominal. Durante la fase inspiratoria, el LCR craneano se desplaza hacia el canal medular favoreciendo el drenaje venoso encefálico. La disminución del volumen intracraneano se traduce en un descenso transitorio de la PIC. En la fase espiratoria ocurre lo contrario: el LCR medular se mueve cranealmente y se dificulta el drenaje venoso, lo que produce un aumento de la PIC. Desde un punto de vista cuantitativo, las amplitudes de las ondas

cardíaca y respiratoria se suman, obteniéndose así una amplitud global de ambos fenómenos, que en condiciones normales no excede los 4 mmHg.

La complicación más importante del aumento de la PIC producido por el edema cerebral y la hemorragia es la herniación cerebral. El SNC está situado dentro de una estructura ósea inexpandible junto a la sangre que lo irriga y el LCR en el que flota, rodeado por las meninges. El cráneo y las meninges le brindan protección, pero a la vez lo confinan, limitando sus posibilidades de adaptación a cualquier modificación de volumen. El tejido cerebral ocupa el 80% del espacio, el LCR el

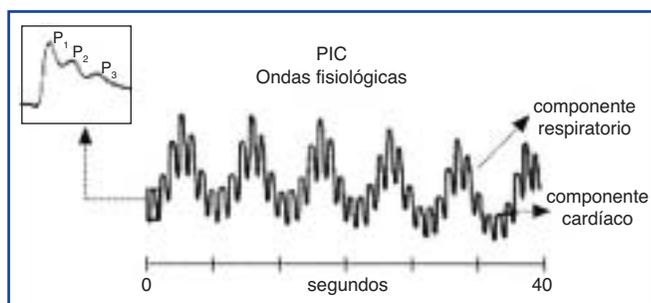


Figura 5: Esquema que muestra las ondas fisiológicas de la PIC: onda cardíaca y respiratoria. Se observa la forma en que al componente cardíaco de la PIC se le superpone el registro de los fenómenos respiratorios. Durante la inspiración, la PIC es ligeramente inferior, porque se produce un desplazamiento del LCR desde el cráneo al canal medular favoreciendo el drenaje venoso. En la espiración, ocurre el fenómeno inverso, y la PIC presenta una ligera elevación transitoria. A pesar de estas modificaciones en el valor absoluto de la PIC, las variaciones son mínimas y la amplitud global de ambas ondas superpuestas no supera los 4 mmHg. (Adaptado de Poca, MA, Sahuquillo, J. 2001. Indicaciones y aspectos prácticos en el estudio de la presión intracraneal y de la dinámica del LCR en pacientes con patología neurológica. *Neurología*. 16(7):3030-320.)

10%, y la sangre el 10% restante. Cualquier cambio en alguno de estos tres elementos altera el equilibrio fisiológico y afecta el ambiente cerebral. Un incremento de cualquiera de los componentes produce la disminución del volumen de los restantes y/o un aumento de la presión. Debido a que el tejido nervioso no es comprimible, un incremento en el volumen intracraneano lleva a una disminución en el volumen del LCR o en el aporte sanguíneo. En un primer momento, el LCR es desplazado al espacio subaracnoideo. Luego, hay una disminución del FSC con vasoconstricción de los vasos de capacitancia y desplazamiento de la sangre dentro de la vena yugular. Una vez que los mecanismos de compensación se superan, pequeños cambios en el volumen intracraneano provocan grandes cambios en la PIC. Un ciclo vicioso se inicia, porque el aumento de la PIC lleva a una disminución del FSC, que reduce a su vez la PPC, con las consecuentes isquemia, hipoxia, disfunción y, finalmente, muerte neuronal. Si la PIC continúa su incremento, se producen modificaciones en la disposición del parénquima, que llevan a la herniación cerebral, generalmente fatal para el paciente. Los tipos de herniación más comunes son la transtentorial caudal, la del giro cingular y la del foramen magno (Figura 6).

3- Alteraciones a nivel celular y metabólico

Posteriormente a un TCE, se producen importantes alteraciones del medio interno intracelular, caracterizadas por el desarrollo de una serie de cascadas bioquímicas que han sido bien estudiadas en las últimas décadas. Estos eventos sucesivos se han denominado lesiones terciarias para distinguirlas de las primarias y secundarias.

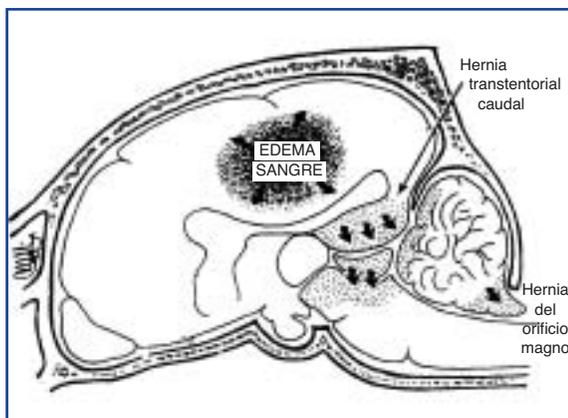


Figura 6: El esquema muestra las formas más comunes de herniación cerebral. El edema progresivo y la hemorragia continua provocan el desarrollo de un gradiente de presión en dirección hacia el foramen magno. Finalmente, el desplazamiento del tejido cerebral a través del tentorio del cerebelo y el foramen magno produce la alteración de las funciones del tronco encefálico, a causa de la compresión neurovascular y la presión mecánica.

En el momento del impacto, ciertas poblaciones neuronales quedan irreversiblemente dañadas. Sin embargo, otro grupo de células y sus estructuras asociadas presentan alteraciones de su actividad funcional, con conservación de una actividad metabólica mínima que preserva su integridad estructural durante algún tiempo. En esta región, el tejido resulta dañado, el mecanismo de autorregulación se altera, la reactividad al CO_2 se mantiene en forma parcial, la transmisión sináptica y el contenido de ATP son normales y se produce una disminución del contenido de glucosa. Todos estos sucesos, aunque conducen a la aparición de síntomas neurológicos, no constituyen daños irreversibles.

Este fenómeno es bien conocido en la isquemia cerebral. En las áreas de la llamada "penumbra isquémica" sobreviven poblaciones neuronales funcionalmente alteradas, pero capaces de recuperarse de una forma más o menos completa si las condiciones son favorables. Distintos estudios demuestran que en el TCE existen áreas similares (que podríamos denominar de "penumbra traumática"), que podrían ser protegidas, induciendo su recuperación y mejorando por lo tanto el pronóstico del paciente, si se optimizan las condiciones hemodinámicas y se restaura un FSC que permita un aporte normal de glucosa y O_2 . Ello constituye la base racional del tratamiento del TCE.

Las principales cascadas que han demostrado su importancia en las lesiones traumáticas son la liberación de aminoácidos excitotóxicos, la entrada masiva de calcio en la célula, la activación de la cascada del ácido araquidónico y la producción de radicales libres derivados del oxígeno.

Las características bioquímicas del sistema nervioso (entre ellas, su elevada concentración en lípidos y sus altos requerimientos energéticos), lo hacen particularmente sensible a la lesión mediada por los radicales libres (RL). La mayoría de los RL que intervienen en las lesiones neurológicas son los derivados de las formas reducidas del oxígeno (RLO), principalmente el anión superóxido, el radical hidroxilo, el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el óxido nítrico (ON) y el peroxinitrito. La producción de RL está catalizada por la presencia de hierro, que se libera de la transferrina o de los depósitos intracelulares en medios con pH ácido. La *peroxidación lipídica* inducida por los RLO es la base molecular más importante de la degeneración neuronal postraumática, tanto a nivel cerebral como medular. Se trata de un proceso autopropagante que se extiende por la superficie de las membranas celulares, provocando modificaciones en los sistemas enzimáticos dependientes de los fosfolípidos, incrementos en su permeabilidad, alteración de los gradientes iónicos transmembrana y, en los casos

extremos, su destrucción. Se extiende gradualmente desde la sustancia gris a la blanca. Produce daño microvascular, que agrava la isquemia y contribuye en forma directa a la degradación de la membrana axonal y la mielina.

En las lesiones traumáticas y la isquemia se producen un gran número de RLO que sobrepasan la capacidad de neutralización de los sistemas fisiológicos de defensa. En modelos experimentales, se ha demostrado que la producción de RLO y los fenómenos de peroxidación lipídica ocurren de forma muy precoz después del traumatismo, y están íntimamente vinculados con los fenómenos de pérdida de la autorregulación y de disrupción de la BHE. Los fenómenos de peroxidación lipídica, aunque aparecen de forma precoz tras el impacto, se prolongan y aumentan en intensidad durante las horas siguientes al traumatismo.

La disrupción mecánica de las membranas de las células neuronales, gliales y endoteliales activa las fosfolipasas de membrana, mediada por el influjo de Ca^{2+} y factores coagulantes como la fibrina, lo que produce la liberación de varios fosfolípidos, incluido el ácido araquidónico. Los distintos grados de hemorragia asociados al TCE generan complejos de hierro y calcio, hematina y otros productos de degradación de la hemoglobina, lo cual promueve la producción de RL que contribuyen al daño oxidativo de la membrana y generan mayor cantidad de araquidonato. El ácido araquidónico actúa como sustrato para la lipooxigenasa y ciclooxigenasa, formando leucotrienos y prostaglandinas, que son vasoactivos. Ambas sustancias, junto al tromboxano derivado de las plaquetas, provocan isquemia local debido a sus propiedades vasoconstrictoras, lo que resulta en la generación de más RL y mayor daño oxidativo. Otras fuentes de oxidación adicionales, además de la cascada de ácido araquidónico, son la oxidación de catecolaminas, el escape mitocondrial, la extravasación y oxidación de la hemoglobina y los neutrófilos tóxicos.

El daño de la membrana celular que se produce como consecuencia de la activación de las fosfolipasas y la autooxidación explica la rápida disminución del Ca^{2+} extracelular y el K^{+} intracelular, y la liberación de excitotoxinas que contribuyen al proceso isquémico. Durante la isquemia, la neurona es incapaz de mantener la polarización de la membrana, lo que condiciona la apertura de los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje y el desbloqueo de los canales de Ca^{2+} dependientes de los receptores. Estos mecanismos ocasionan un incremento de la concentración del Ca^{2+} intracelular equivalente a aproximadamente el doble de su valor inicial; esta

concentración todavía no es capaz de iniciar el proceso de muerte celular, pero origina una brusca despolarización de la membrana, que induce la liberación de cantidades excesivas de glutamato y otros aminoácidos neuroexcitatorios. El glutamato estimula receptores ionotrópicos, fundamentalmente el AMPA y NMDA, así como receptores metabotrópicos. La estimulación del receptor AMPA aumenta la concentración de Na^{+} intracelular y ocasiona edema citotóxico. La estimulación de los receptores NMDA es responsable del notable aumento del Ca^{2+} intracelular y de la puesta en marcha de la cascada isquémica dependiente del Ca^{2+} que originará la muerte celular. El aumento del Ca^{2+} intracelular es el factor clave en los procesos que conducen al daño celular irreversible. Su elevación intracelular activa una serie de enzimas (proteincinasas, proteasas, fosfolipasas, endonucleasas, proteinfosfatasas y sintetasas del ON) y condiciona la expresión de varios genes de respuesta inmediata. También es responsable de la degradación intracelular de proteínas y lípidos, de modo que promueve el deterioro de la membrana celular y el estímulo para la producción de eicosanoides. El daño en la membrana determina su despolarización permanente y la liberación de excitotoxinas, con mayor entrada de Ca^{2+} a las neuronas vecinas. Los eicosanoides provocan el aumento en la adhesión y la migración de neutrófilos desde el lecho sanguíneo hacia el tejido afectado, con la posterior liberación de RL.

El fallo bioenergético ocasionado por la disminución del FSC va a producir la lesión celular, fundamentalmente a través de dos mecanismos: el desarrollo de acidosis y la entrada de calcio iónico en la célula. A nivel celular, la disminución en el aporte de O_2 se asocia con deficiencia en la producción de ATP por la vía aeróbica, lo cual estimula el cambio a un metabolismo anaeróbico, que produce metabolitos ácidos, como el ácido láctico, y reducción del pH intra y extracelular. La cantidad de ácido láctico formado depende de la cantidad de depósitos tisulares de glucosa y glucógeno en el momento de instaurarse la isquemia. La persistencia de la hiperglucemia después del desarrollo del fallo bioenergético origina una excesiva acidosis, la cual agrava el daño cerebral debido a la producción de RL, al liberar el hierro prooxidante a partir de proteínas como la transferrina o la ferritina. Esta acidosis intracelular contribuye a afectar el normal funcionamiento de la bomba de $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ ATPasa dependiente, que se torna incapaz de mantener concentraciones intra y extracelulares normales de Na^{+} , K^{+} , Ca^{2+} y H_2O . El Na^{+} y el H_2O ingresan en la célula edematizándola,

mientras que la entrada de Ca^{2+} es responsable de la degradación intracelular de proteínas y lípidos, de modo que promueve el deterioro de la membrana celular y el estímulo para la producción de eicosanoides, perpetuando el proceso de peroxidación lipídica.

La hiperglucemia puede ocurrir en los animales como consecuencia de TCE, debido a una respuesta simpaticoadrenal. Su presencia aumenta el riesgo de morbimortalidad, probablemente por un aumento de la producción de RL, el edema cerebral, la liberación de aminoácidos excitatorios y la acidosis cerebral.

Monitorización y tratamiento del traumatismo craneoencefálico

Los fundamentos teóricos para el tratamiento de los pacientes con TCE se derivan del concepto de lesión secundaria. Esta lesión tardía tiene lugar horas, días o semanas más tarde, y se produce debido a una serie de alteraciones neuroquímicas que afectan el metabolismo cerebral, la homeostasis iónica, el FSC y la BHE, y provocan un efecto neurotóxico sobre las neuronas y las células gliales. Una de las secuelas más importantes del TCE es la isquemia cerebral, que constituye el hallazgo más frecuente en los estudios posmortem. El TCEG genera una muerte neuronal inmediata, en función de diversos procesos que terminan en necrosis celular, y otra tardía o apoptosis, programada genéticamente. Paralelamente, es necesario considerar el novedoso concepto de "penumbra traumática" que, como la "penumbra isquémica", se puede definir como aquellas áreas cerebrales traumatizadas, pero que todavía conservan tejido cerebral recuperable; ambos tipos de muerte neuronal suelen coexistir y, por lo tanto, el efecto del TCE puede prolongarse en el tiempo de forma indefinida.

A diferencia de las lesiones primarias, en las lesiones secundarias y terciarias existe, al menos de manera potencial, la posibilidad de instaurar un tratamiento. En la actualidad, se considera que el manejo global de los TCE debe fundamentarse en la prevención y el abordaje precoz de estas lesiones. La posibilidad de bloquear los procesos bioquímicos que desencadena el TCE, dentro de un período variable (que se denomina "ventana terapéutica"), ha generado en los últimos años nuevas expectativas terapéuticas. Estos eventos secundarios, los métodos para minimizarlos y la rapidez con que deben practicarse estos tratamientos deben ser de conocimiento obligatorio para el veterinario clínico. *El primer médico veterinario con el que se encuentra un paciente con lesiones craneanas, después del incidente traumático, es el que por lo general determina la*

suerte del mismo (Dewey, 2008). Iguales conceptos se aplican también a los pacientes con trauma medular agudo.

A- Manejo inicial del paciente traumatizado

1- Manejo previo a la internación

En el tratamiento del paciente con TCE, se deben diferenciar varios estadios. El primero, y quizás el más importante, es el *período previo a la internación*. Se trata del tiempo transcurrido desde que el paciente es hallado y atendido en la escena del accidente, hasta su llegada a un Centro de Internación. Un porcentaje variable de pacientes con TCE no acuden directamente al centro receptor definitivo, sino que son asistidos en primer lugar en consultorios de asistencia ambulatoria. En este primer estadio, el objetivo es la estabilización hemodinámica y respiratoria, y el diagnóstico precoz de las lesiones sistémicas.

Se ha demostrado que la hipotensión y la hipoxia son factores independientes de mal pronóstico. En Medicina Humana, se calcula que aproximadamente el 18% de los pacientes con un TCEG presentan hipoxia, en el período previo a la internación ($\text{pO}_2 < 60$ mmHg), secundaria a trastornos del ritmo y/o la frecuencia respiratorios, obstrucción de vías aéreas u otras anomalías. La frecuencia de hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg) en pacientes con un TCEG, llega hasta el 31% en algunos estudios.

El paciente neurotraumatizado requiere remplazo de líquidos y una rápida estabilización hemodinámica inicial, que se mantendrá durante la internación. Se deben evitar todos los movimientos innecesarios del animal, ya que éstos pueden suscitar períodos de hipotensión. Es de suma importancia oxigenar al paciente, y para ello se puede utilizar cualquier método, teniendo la precaución de no producir la compresión de la vena yugular, evento que se asocia con la utilización del collar isabelino. La intubación está indicada, si es necesario el mantenimiento de una vía aérea permanente.

El intervalo que media entre el momento del accidente y la llegada al Centro de Internación es, sin lugar a dudas, uno de los períodos decisivos en el futuro del paciente con un TCE. Un manejo inadecuado, en esta fase, disminuye sensiblemente las posibilidades de un buen resultado final. La calidad de la asistencia primaria y la rapidez en el traslado son los puntales fundamentales del tratamiento en esta etapa. En el período previo a la internación, es fundamental obtener información sobre el mecanismo y la hora del accidente, así como proceder a una evaluación rápida del estado neurológico y el patrón evolutivo del nivel de conciencia (coma

de impacto, intervalo lúcido, etc.). En la valoración del paciente, debe evitarse la utilización de términos imprecisos tales como "estupor", "semicomato", etc., y es preferible el empleo de la Escala de Coma de Glasgow de Medicina Humana, modificada por Shores para animales pequeños (Tabla 1).

2- Manejo en el Centro de Internación

El Centro de Internación debe disponer, al menos, de una Unidad de Cuidados Intensivos. En forma ideal, y tal como sucede en Medicina Humana, también debería contar con un cirujano capacitado para realizar neurocirugías o un neurocirujano, y disponibilidad de acceso a un servicio de tomografía computada (TC). El tratamiento en el Centro de Internación debe iniciarse en el área de urgencias. La conducta terapéutica, así como el tipo y el número de exploraciones complementarias a practicar, se determinan en función de cada individuo. Sin embargo, y como norma general, el manejo inicial del paciente con TCE exige asegurar las vías respiratorias y el estado hemodinámico, y proceder a la valoración neurológica de acuerdo con la Escala de Glasgow, observando si existen diferencias respecto a la evaluación inicial, si ella ya ha sido efectuada. En el examen neurológico, además de la puntuación en la Escala de Glasgow, deben registrarse el patrón respiratorio, el tamaño y la forma de las pupilas, su reactividad a la luz y la presencia de reflejos corneales.

El animal con TCE debe abordarse en el contexto de un paciente politraumatizado, como ocurre en la mayoría de los casos. Las lesiones extracerebrales son muy importantes, ya que pueden agravar la evolución de la lesión cerebral. Es fundamental la evaluación de la lesión primaria cerebral producida directamente por el TCE y su repercusión a nivel de vías aéreas, patrón respiratorio, hemodinámica y estado de conciencia, así como la prevención de la lesión secundaria cerebral por hipoxia, hipotensión o edema cerebral postraumático.

En la fase inicial, se debe atender el ABC de la emergentología (A: airway, B: breathing, C: circulation). El objetivo es corregir o evitar la aparición de los dos factores más comúnmente ligados a la lesión secundaria, que son la hipoxia y la hipotensión. Para lograrlo es muy importante: a) corregir la deficiencia de oxigenación producida por posibles alteraciones respiratorias, lo que incluye asegurar la permeabilidad de la vía respiratoria y el aporte de oxígeno 100%; b) corregir la hipotensión, detener las hemorragias, asegurar una vía EV permeable y aportar fluidos por dicha vía.

Una vez estabilizado el paciente, se debe efectuar un prolijo examen físico poniendo especial atención en el control de los signos vitales. Se deben realizar auscultación cardiorrespiratoria, toma de muestra sanguínea basal, electrocardiograma y medición de la PAM. La identificación de patrones respiratorios anormales puede ayudar a localizar lesiones en el SNC. La hiperventilación se observa con daño a nivel del mesencéfalo y el puente, en situaciones de acidosis metabólica o alcalosis respiratoria, y cuando existe dolor. Las lesiones cerebrales y diencefálicas, severas y difusas, pueden producir un patrón respiratorio de Cheyne-Stokes. Se debe descartar la existencia de lesión cervical adicional mediante la búsqueda de deformidad, edema o equimosis en el cuello. Se deben iniciar también el manejo farmacológico del dolor, que puede inducir aumento de PIC, y antibioticoterapia.

Cuando disminuye la PPC, el cerebro recurre a una serie de ajustes fisiológicos, originados en centros vasomotores situados en la parte más caudal del tronco encefálico, conocidos globalmente como *respuesta cerebral a la isquemia*. En forma sintética, estos ajustes consisten en el desarrollo de una hipertensión sistémica (por estímulo del sistema simpático debido al acúmulo de CO₂) destinada a incrementar el FSC. La hipertensión estimula centros vagales del tronco encefálico, que provocan una bradicardia refleja. La hipertensión sistémica y la bradicardia refleja asociada se conocen como *reflejo de Cushing*. La presencia de bradicardia en un paciente estuporoso o comatoso puede indicar elevación en la PIC. Cuando la PPC disminuye hasta un nivel determinado, se produce liberación de grandes cantidades de catecolaminas, que provocan una isquemia del miocardio, fenómeno conocido como *síndrome cardiocerebral*, que se manifiesta clínicamente por arritmias. La lesión histopatológica observada consiste en un infarto blanco focal en el músculo cardíaco.

En esta fase de evaluación primaria también se valora la disfunción neurológica, poniendo énfasis en el nivel de conciencia, los reflejos del tronco encefálico mediados por los nervios craneales, la actividad motora y los reflejos espinales, a partir de la aplicación de la ya mencionada Escala de Coma de Glasgow, modificada por Shores para animales pequeños (Tabla 1).

Esta escala, de uso universal a pesar de sus inconvenientes, cuantifica el nivel de conciencia de una forma simple, rápida y reproducible, además de tener un elevado valor pronóstico. En base al examen neurológico se asignan puntos a la actividad motora, los reflejos fotomotores y oculocefálicos, y el nivel de conciencia. Cuanto más alto es el puntaje obtenido, mejor es el pronóstico. En general, y para cualquier tipo de trastorno neurológico,

Tabla 1: Escala de Coma de Glasgow modificada para pequeños animales

Nivel de conciencia	
Ocasionales períodos de alerta	6
Depresión o delirio, responde inapropiadamente a estímulos	5
Estupor, responde a estímulos visuales	4
Estupor, responde a estímulos auditivos	3
Estupor, sólo responde a estímulos nociceptivos	2
Coma, sin respuesta a estímulos nociceptivos ..	1
Actividad motora	
Marcha y reflejos espinales normales	6
Hemiparesia, tetraparesia, rigidez de descerebración	5
Decúbito, rigidez extensora intermitente	4
Decúbito, rigidez extensora constante	3
Idem anterior más opistótonos	2
Decúbito, hipotonía muscular, hipo/arreflexia espinal	1
Reflejos del tronco encefálico	
Reflejos pupilares y oculocefálicos normales	6
Reflejos pupilares lentos y oculocefálicos normales/deprimidos	5
Miosis bilateral irresponsiva, reflejos oculocefálicos normales/deprimidos	4
Miosis bilateral irresponsiva, reflejos oculocefálicos deprimidos/ausentes	3
Midriasis unilateral irresponsiva, reflejos oculocefálicos deprimidos/ausentes	2
Midriasis bilateral irresponsiva, reflejos oculocefálicos deprimidos/ausentes	1

gico, un puntaje de 3 a 8 indica un pronóstico grave; una puntuación de 9 a 14 indica un pronóstico reservado, mientras que un puntaje de 15 a 18 indica un buen pronóstico. Esta escala aún no ha sido utilizada en un número suficiente de animales como para determinar su validez pero, en todo caso, enfatiza la importancia de los parámetros clínicos a evaluar.

El nivel de conciencia es un excelente indicador de la gravedad de la lesión. La depresión, el estupor y el coma son expresiones que indican grados decrecientes del nivel de conciencia, y sugieren lesiones de distinta magnitud en uno o ambos hemisferios cerebrales o en el sistema activador reticular ascendente. Es fundamental realizar un examen sistemático y detallado de los nervios craneanos porque, a través de ellos, se evalúan estructuras intracraneanas cuyas alteraciones muchas veces no pueden ser determinadas por medio de las maniobras posturales. Algunos nervios craneanos se evalúan individualmente, mientras que otros se examinan en

grupos funcionales. El examen incluye la observación y la realización de maniobras que permiten valorar las respuestas reflejas y las reacciones conscientes. Los núcleos de origen de los nervios craneanos, del III al XII, se encuentran distribuidos a lo largo del tronco encefálico; la alteración de sus funciones provee un importante valor localizador, ya que muchas lesiones a nivel infratentorial resultan en deficiencias de los nervios craneanos. El examen oftalmológico integral es de suma importancia en el TCE. La inervación de las distintas partes del ojo y sus anexos está dada por un numeroso grupo de nervios craneanos, integrado por el óptico (II NC), el oculomotor (III NC), el troclear (IV NC), el trigémino (V NC), el abducente (VI NC), el facial (VII NC) y el vestibulococlear o estatoacústico (VIII NC). Las lesiones que afectan estos nervios craneanos pueden resultar en ceguera, alteraciones en la posición, la simetría o la movilidad de los ojos, o trastornos en la función y el tamaño de las pupilas. La alteración del tamaño o la reactividad de las pupilas constituye un indicio de enfermedad cerebral progresiva, frecuentemente con un pronóstico reservado a grave. Un signo pupilar clásico asociado con herniación y compresión del tronco encefálico es la dilatación progresiva y la pérdida de reactividad de una o ambas pupilas.

Respecto a la marcha y las reacciones posturales, las lesiones unilaterales situadas cranealmente a la porción caudal del mesencéfalo y a la región craneal del puente afectan fundamentalmente los miembros del lado opuesto a la lesión. Todas las alteraciones que se ubican hacia caudal de esta región anatómica, considerada el sitio de entrecruzamiento funcional de los tractos asociados a funciones motoras y propioceptivas, afectan los miembros del mismo lado de la lesión (ipsilaterales).

No debe dejar de considerarse la posibilidad de daño adicional localizado en la médula espinal o en el sistema de motoneurona inferior periférico. El examen de los reflejos medulares permite determinar la integridad de los componentes funcionales del arco reflejo y la influencia que ejercen las vías motoras descendentes sobre este complejo. Una respuesta normal indica la integridad de los componentes del arco reflejo. La disminución o la ausencia de un reflejo espinal sugieren la pérdida parcial o completa de uno o todos sus componentes (LMNI). Una respuesta exagerada indica un trastorno en las vías eferentes (LMNS), que normalmente ejercen una influencia inhibitoria sobre la actividad refleja, o una deficiencia en los músculos antagonistas a los que se están estimulando.

Las alteraciones en la postura pueden orientarnos también respecto a la localización de la

lesión. La espasticidad es el incremento en el tono de los músculos de los miembros. El opistótonos es la postura corporal en la que el cuello se encuentra rígido y extendido, provocando la dorsoflexión de la cabeza, que se dirige hacia atrás y arriba, en dirección al plano medio. La espasticidad y el opistótonos se observan en numerosas situaciones, entre ellas la rigidez de descerebración y descerebelación (Figura 7, A y B). El pleurotótonos es otra alteración de la postura, que consiste en la inclinación lateral de la cabeza, el cuello y el tronco, y se asocia a lesiones unilaterales de la región frontal de la corteza cerebral (Figura 7 C).



Figura 7: Posibles alteraciones de la postura luego de un TCE. A, rigidez de descerebración; B, rigidez de descerebelación; C, pleurotótonos.

Una puntuación de 13 a 15 puntos en la Escala de Glasgow indica un TCE leve. En Medicina Humana, el 5% de los casos puede deteriorarse posteriormente debido a hematomas y contusiones hemorrágicas. Una puntuación entre 9 y 12 puntos indica un TCE moderado. En Medicina Humana, el 13% de los pacientes puede desarrollar un deterioro tardío. Una puntuación igual o inferior a 8 puntos indica un TCEG. Está bien establecido que esta puntuación constituye un riesgo de HIC. En Medicina Humana, se incluyen en esta categoría todos aquellos pacientes intervenidos quirúrgicamente de una lesión ocupante de espacio, independientemente de su nivel de conciencia.

Importancia de la neuroimagen en el paciente con TCEG

La TC cerebral es la técnica de elección en el diagnóstico inicial de los pacientes con un TCEG. Se trata de un método rápido y sensible, que permite además el seguimiento secuencial y la eventual reclasificación de las lesiones. En forma ideal, el estudio tomodensitométrico debe ser practicado con celeridad, ya que esta primera exploración nos

permitirá valorar las lesiones cerebrales existentes y clasificar al paciente dentro de los distintos grupos de patología.

La introducción de la TC revolucionó el manejo del TCE, ya que es un método de imagenología rápido y sencillo, se puede realizar de forma segura en enfermos intubados/ventilados pues es compatible con todo tipo de materiales, y es adecuado para guiar el tratamiento de estos pacientes, porque permite una evaluación rápida y con buena definición de los sangrados y fracturas del cráneo. La TC craneana ha demostrado su utilidad en la valoración de la patología potencialmente quirúrgica en el momento del trauma. Su utilización ha favorecido un

mayor conocimiento de los mecanismos de la lesión traumática cerebral y ha mejorado el cuidado y tratamiento de los enfermos, reduciendo la morbilidad y la mortalidad asociadas a esta patología.

Según los hallazgos de la TC, podemos diferenciar entre lesiones focales y lesiones difusas. Aunque esta simple clasificación permite orientar la actitud terapéutica inicial, tiene como principal inconveniente su reducido valor pronóstico. En Medicina Humana, a partir de los resultados del Traumatic Coma Data Bank (TCDB), se ha propuesto una nueva clasificación de las lesiones, fundamentada en la presencia o ausencia de parámetros tomográficos capaces de predecir no sólo los aumentos de la PIC, sino también la mortalidad.

La clasificación del TCDB es, en la actualidad, la más utilizada y difundida. Los objetivos fundamentales de esta nueva clasificación se centraron en la identificación de pacientes de "alto riesgo": riesgo de HIC durante el curso evolutivo del trastorno, lesiones de elevada mortalidad y casos aparentemente de bajo riesgo que presentaban, sin embargo, parámetros tomográficos de mal pronóstico. De este modo, en función del estado de las cisternas cerebrales, el grado de desviación de la línea media y la presencia o ausencia de lesiones de un volumen superior a los 25 ml, el TCDB distingue entre cuatro tipos de lesiones difusas y dos tipos de lesiones focales (Tabla 2).

Debe tenerse en cuenta que las lesiones neurotraumáticas son procesos dinámicos y que en una TC de control es posible que se detecten nuevas lesiones o modificaciones de los parámetros tomográficos que obliguen a cambiar la clasificación de la lesión inicial. Cuando la TC inicial se ha realizado de forma precoz tras el traumatismo (dentro de las primeras 3 horas), y dado el riesgo de deterioro en los 2 primeros días, se recomienda practicar un control dentro de las siguientes 12 horas.

En general, un alto porcentaje de pacientes que presentan lesiones focales y niveles de PIC moderadamente elevados, independientemente de su nivel de conciencia, suelen presentar un de-

Tabla 2: Clasificación y definición de lesiones cerebrales en base a los hallazgos tomográficos (TC) propuesta por el Traumatic Coma Data Bank (TCDB)

Lesión encefálica difusa I	Ausencia de patología intracraneana visible en TC
Lesión encefálica difusa II	Cisternas presentes y desviación de la línea media entre 0-5 mm y/o lesiones focales (hiperdensas o mixtas) <25 ml; pueden incluir fragmentos óseos o cuerpos extraños
Lesión encefálica difusa III (swelling)	Cisternas comprimidas o ausentes y desviación de la línea media entre 0-5 mm. Lesiones focales (hiperdensas o mixtas) <25 ml
Lesión encefálica difusa IV	Desviación de la línea media >5 mm Lesiones focales (hiperdensas o mixtas) <25 ml
Lesión focal evacuada V	Cualquier lesión evacuada quirúrgicamente
Lesión focal no evacuada VI	Lesión focal (hiperdensa o mixta) >25 ml no evacuada quirúrgicamente

terioro neurológico tardío a consecuencia de elevaciones incontrolables de la PIC. Las lesiones difusas tipo III y tipo IV también son de mal pronóstico.

La clasificación del TCDB permite la identificación de sujetos en riesgo de sufrir deterioro secundario a HIC. También permite el establecimiento del pronóstico de los enfermos en cuanto al riesgo de muerte, así como su clasificación en las categorías generales de buena y mala evolución. Sin embargo, no se ha demostrado su utilidad en lo que se refiere a una determinación pronóstica más específica, es decir, a la capacidad de predecir alteraciones neuropsicológicas o trastornos neuropsiquiátricos en estos pacientes.

La TC craneana presenta, además, ciertas limitaciones a la hora de evaluar individuos que han sufrido TCE. Por un lado, es poco sensible en la identificación de DAD, observándose en un importante número de enfermos discrepancias entre los hallazgos de la TC, la cual puede ser incluso normal, y los hallazgos clínicos, que pueden revelar una mala situación neurológica. Es el caso de las lesiones difusas tipo I y II, las que según el TCDB son definidas de forma negativa, es decir, como presencia de coma sin efecto de masa. Por otra parte, la TC craneana es poco sensible a lesiones a nivel de la fosa posterior y, en especial, a nivel del tronco encefálico, cuya presencia indicaría el tipo de DAD más grave. También es poco sensible a lesiones de DAD no hemorrágicas.

La resonancia magnética (RM) es una técnica muy sensible a los cambios en la sustancia blanca y a las lesiones en la fosa posterior. Por este motivo, teóricamente, sería muy útil para detectar el DAD. Sin embargo, su utilidad en el momento agudo del trauma se ve limitada por la duración de las exploraciones en enfermos inestables y por la incompatibilidad de determinados materiales con la RM (tubos de intubación, respiradores). No obstante, estas dificultades teóricas están siendo superadas gracias al uso de materiales compatibles

con la RM y de equipos más modernos que permiten una menor duración de las exploraciones. Determinadas secuencias de RM son muy sensibles a la detección de lesiones de DAD, sobre todo aquellas con tiempos de relajación y emisión largos. Las secuencias en T2 son útiles, pero tienen limitaciones en las lesiones periventriculares o corticales debido a la vecindad del LCR (Figura 8 A). Las secuencias FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) reducen o anulan la señal del LCR detectando un mayor número de lesiones (Figura 8 B). Las secuencias eco de gradiente en T2 son muy sensibles a la presencia de sangre o sus productos de degradación, por lo que son especialmente útiles para la detección de las lesiones de DAD hemorrágico, sobre todo si pasa algún tiempo desde el trauma hasta la realización de la RM.

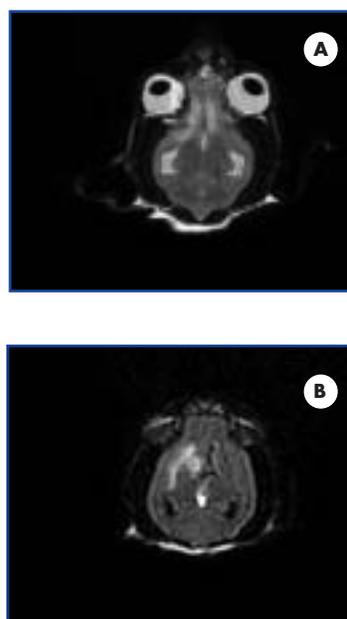


Figura 8: Resonancia magnética de un canino con un TCE. A, corte axial en secuencia T2; B, corte axial en T2 FLAIR.

B- Monitorización del paciente con TCE

1- Monitorización de la presión intracraneana (PIC)

En Medicina Humana, hay indicación de controlar la PIC en todos los pacientes con traumas moderados o graves. La monitorización de la PIC es en la actualidad una técnica de uso habitual para el control y tratamiento de pacientes neurológicos y neuroquirúrgicos que cursan con HIC o son susceptibles de padecerla. A pesar de todo, sus indicaciones no están firmemente establecidas, y existe una vieja polémica en cuanto a su uso rutinario, incluso en el TCE. Aunque no hay evidencia científica que demuestre que la monitorización de la PIC mejore el pronóstico del paciente con un TCEG, su utilización se ha generalizado, y se acepta como una intervención de riesgo relativamente bajo, alta rentabilidad y moderado costo, imprescindible en la mayoría de los servicios de neurocirugía. Los puntos de controversia actual respecto al control de la PIC se están centrando cada vez más en la selección de pacientes, en la búsqueda de métodos más fiables y adecuados de monitorización, y en el establecimiento de una metodología uniforme y bien sistematizada que permita interpretar, utilizar y comparar la información obtenida.

Por el momento, no existen transductores fiables que puedan controlar la PIC en el individuo adulto de manera incruenta, es decir, sobre la piel del cráneo. Las barreras anatómicas obligan a realizar una perforación craneana para su colocación, haciendo de la monitorización de la PIC una técnica invasiva y, por lo tanto, no exenta de complicaciones. Como norma general, a cualquier sistema de monitorización hay que exigirle que sea fiable y de bajo riesgo para el paciente, que la variable monitorizada influya en el pronóstico y que su control mejore la evolución de los pacientes tratados. Las medidas de registro pueden realizarse en alguno de los siguientes cuatro espacios intracraneanos: epidural (Figura 9), subaracnoideo, intraparenquimatoso e intraventricular. Los dos últimos son los utilizados con más frecuencia en Medicina Humana, cada uno con sus ventajas e inconvenientes. La monitorización intraventricular se considera la más fiable, a la vez que permite la evacuación terapéutica de LCR; en ese espacio, la colocación del sis-

tema de medición no es siempre sencilla debido al colapso o desviación ventricular, producidos por el mismo proceso a estudiar.

Los monitores de PIC actuales permiten la transducción de la presión mediante transductor de presión externo, transductor de presión en el extremo del catéter o tecnología de fibra óptica en el extremo del catéter. Los dos últimos se calibran antes de su implantación intracraneana y no pueden ser recalibrados una vez colocados. Como consecuencia, si el dispositivo no ofrece lecturas reales y no se recalibra, existe el riesgo de lecturas inexactas, en especial cuando la monitorización se prolonga varios días.

La compartimentalización dural intracraneana producida por la hoz del cerebro y el tentorio del cerebelo determina que, en situaciones de HIC por lesión focal, puedan existir gradientes de presión en los diferentes compartimentos intracraneanos que dificulten la elección de la localización del transductor de PIC. En las lesiones focales (>25 ml), con desplazamiento de la línea media o sin él, la monitorización debe hacerse siempre en el lado en el cual exista un mayor volumen lesional. En los pacientes con una lesión difusa, el espacio intracraneano se comporta como un reducto no compartimentalizado, por lo que el transductor de presión puede implantarse en ellos de manera indistinta en cualquiera de los dos hemisferios cerebrales. La monitorización de la PIC no está indicada como rutina en pacientes con TCE leve o moderado (puntuación de acuerdo a la Escala de Glasgow de 9 a 15), ya que presentan un riesgo relativamente bajo de desarrollar HIC.

La morfología de las ondas de PIC presenta varios componentes que dependen, por un lado, de

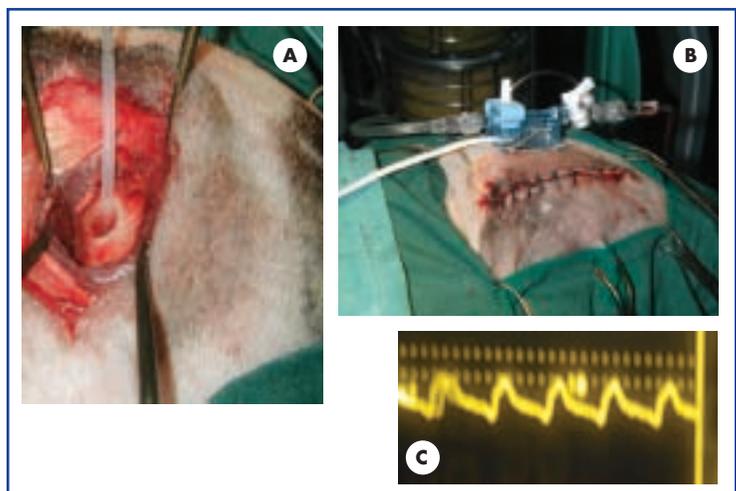


Figura 9: Secuencia que muestra la colocación de un catéter epidural para monitorización de la PIC. A, Introducción del catéter en el interior del cráneo. B, Aparato para la monitorización de la PIC colocado sobre el cráneo. C, Curvas de amplitud de los pulsos de PIC. (Gentileza del Dr. Cesar Villalta, VET'S [Veterinary Emergency Total Service], Chile.)

las ondas de presión arterial y venosa central, y por el otro, del patrón respiratorio. La onda aislada de PIC tiene un carácter pulsátil, y está causada por las pulsaciones arteriales dentro del cerebro, que provocan una oscilación en el volumen del sistema ventricular. La forma de la onda de registro de la PIC tiene tres componentes, de modo análogo a la onda de presión arterial, denominados P_1 , P_2 y P_3 . Los ciclos de ondas de PIC son también pulsátiles, y reflejan los ciclos respiratorios (véase Figura 3). En 1960, Lundberg definió tres tipos de ondas patológicas de PIC (A, B y C) que se añadían a los componentes fisiológicos cardíaco y respiratorio. Las ondas A (en meseta) son de gran relevancia clínica, porque indican una adaptabilidad espacial intracraneana peligrosamente disminuida. Tienen un patrón de ascenso progresivo, desde un nivel normal hasta presiones que alcanzan 100 mmHg y persisten por 5 a 20 minutos, para luego caer abruptamente. La onda suele partir de una PIC basal elevada y, en su descenso, puede quedar de forma transitoria por debajo de los valores iniciales (Figura 10 A). Es probable que las ondas en meseta sean el resultado de episodios de vasodilatación cerebral secundarios a una compresión que evita el drenaje venoso, producido por un aumento importante de la PIC. En general se acepta que la existencia de ondas A en un registro de PIC refleja básicamente un agotamiento de las reservas volumétricas del sistema craneoespinal. Las ondas B son oscilaciones rítmicas más rápidas que las ondas A y, en general, alcanzan valores de PIC menos elevados, de hasta 50 mmHg. Ocurren cada 0,5 a 2 minutos, con un patrón de ascenso más o menos paulatino, sin meseta de mantenimiento, seguido de una caída abrupta de la PIC. Pueden aparecer agrupadas en trenes de ondas, lo que las diferencia claramente del registro basal (Figura 10 B). Su presencia indica alteraciones en la dinámica del LCR y cambios en el volumen sanguíneo cerebral,

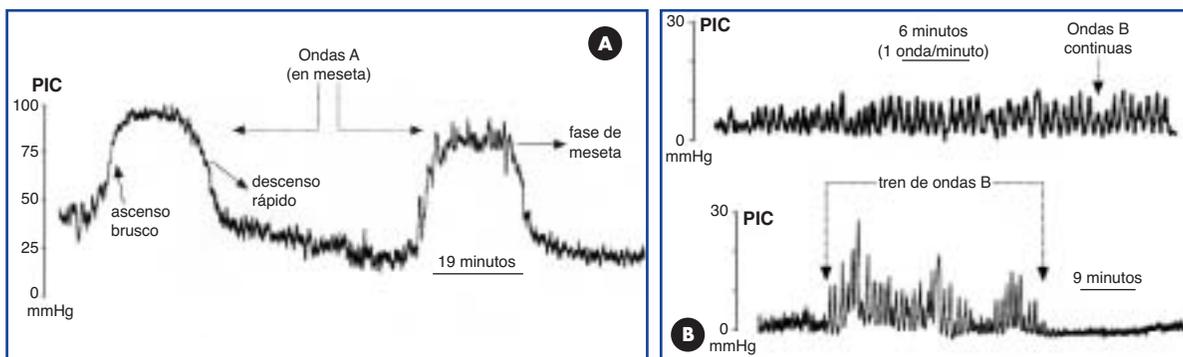
en pacientes con disminución de la adaptabilidad espacial craneoespinal. Las ondas C son rápidas (entre 4-8/minuto) y de menor amplitud (hasta 20 mmHg). Se han relacionado con fenómenos vasomotores que provocan cambios en la presión arterial sistémica. Se han observado en individuos normales, por lo que se considera que tienen poco significado clínico. Son las ondas menos estudiadas y con menor valor en el diagnóstico de las alteraciones de la dinámica del LCR.

2- Monitorización del flujo sanguíneo cerebral (FSC)

Diversos estudios indican que el FSC puede estimarse, en determinadas condiciones, a partir de la medición de las diferencias arterioyugulares de oxígeno ($AVDO_2$) o de otras variables hemometabólicas derivadas de la oxihemoglobina a nivel de la vena yugular (técnicas de oximetría yugular). También en los últimos años, se han introducido sistemas no invasivos como el Doppler transcraneano y la espectroscopia por infrarrojos. En Medicina Humana, todas estas nuevas técnicas, con sus ventajas e inconvenientes, están siendo incorporadas paulatinamente en los centros de mayor complejidad, como sistemas de monitorización complementarios al registro de la PIC, en el manejo de rutina de los pacientes con un TCEG.

Variables hemometabólicas

El principio de Fick permite el cálculo del FSC a partir de la relación entre el $CMRO_2$ y las diferencias arterioyugulares de este gas ($AVDO_2$) mediante la fórmula [$FSC=CMRO_2/AVDO_2$]. En condiciones normales, el flujo sanguíneo aumenta o disminuye en función de los requerimientos metabólicos tisulares. En esa situación, existe un perfecto acoplamiento entre el FSC y el $CMRO_2$ que hace que las



AVDO₂ permanezcan constantes. En general, se acepta que valores normales de AVDO₂ sugieren un correcto acoplamiento entre FSC y CMRO₂ (normoperfusión); valores bajos de AVDO₂ indican que el FSC es excesivo respecto a los requerimientos metabólicos cerebrales (hiperemia); y valores elevados de AVDO₂ informan sobre una disminución del FSC (hipoperfusión), ya que el cerebro compensa el descenso de flujo sanguíneo a través de una mayor extracción de O₂.

El cálculo de las AVDO₂ requiere la determinación del valor de la hemoglobina. Como la capacidad de transporte de O₂ de la hemoglobina es la misma para la sangre arterial que para la sangre venosa, los cambios en la extracción de O₂ son representados por las modificaciones en las diferencias arterioyugulares de saturación de la oxihemoglobina (SaO₂ - SjO₂). Esta variable se denomina extracción cerebral de O₂ (CEO₂), y reemplaza a las AVDO₂ en las fórmula general de la hemodinámica metabólica cerebral: CEO₂ = CMRO₂/FSC. Cuando existe un CMRO₂ constante, la CEO₂ estima de manera indirecta el valor del FSC. Al igual que ocurría con las AVDO₂, la relación entre el FSC y la CEO₂ se establece de forma inversa: cuando el FSC aumenta, la CEO₂ se reduce y cuando el FSC disminuye, la CEO₂ aumenta. El rango de normalidad para este parámetro se ha establecido entre un 24% y un 40%. La CEO₂ es más confiable que las AVDO₂, ya que estas últimas pueden enmascarar situaciones isquémicas, como sucede, por ejemplo, en estados de anemia. En estos casos, la disminución de la hemoglobina puede condicionar descensos "artificiales" de las AVDO₂. Estos descensos simularían situaciones de normoperfusión o estados hiperémicos, cuando en realidad podría existir un compromiso en la oxigenación cerebral global, con el consecuente riesgo de isquemia.

Cuando disminuye el FSC, inicialmente, el CMRO₂ permanece constante gracias a un incremento del índice de extracción de oxígeno. Si el FSC sigue disminuyendo, el efecto compensador es insuficiente y aparece la isquemia: el CMRO₂ cae y se incrementa la producción cerebral de lactatos. En estos casos, las diferencias arterioyugulares de lactatos (AVDL) permiten analizar la situación del metabolismo anaerobio, ya que pueden detectar aumentos en la producción cerebral de lactatos. En el encéfalo, el lactato intersticial surge como un metabolito intermedio en la glucólisis aerobia y se genera en grandes cantidades en la glucólisis anaerobia, en un intento de incrementar la producción de ATP a través de una ruta metabólica menos rentable. Los niveles de lactato en el encéfalo pueden elevarse debido a un incremento del metabolismo aerobio (situación de hipermetabolismo celular), o bien debido a una situación de hipoxia tisular, isquémica o no

isquémica, en la que la glucólisis es fundamentalmente anaerobia. El diagnóstico diferencial entre estas situaciones, conceptualmente opuestas, puede realizarse con la determinación simultánea de piruvato y el cálculo del índice lactato/piruvato. Un incremento de lactato simultáneo a un aumento de piruvato, con un índice lactato/piruvato normal, indican una situación de hipermetabolismo celular. En cambio, un incremento de lactato acompañado de un descenso de piruvato y un aumento del índice lactato/piruvato son indicadores de isquemia tisular.

Actualmente, uno de los parámetros más utilizados para estimar el FSC es el valor de la saturación de la oxihemoglobina en la vena yugular (SjO₂). La medición de la SjO₂ permite obtener información continua respecto al balance entre el aporte de O₂ y las demandas metabólicas del cerebro. Suponiendo un contenido arterial de O₂ y un CMRO₂ constantes, los cambios en la SjO₂ reflejarán también cambios directamente proporcionales en el FSC. Los valores de normalidad de la SjO₂ se han establecido entre un 55% y un 71%, con un valor medio del 61,8%. No obstante, debe tenerse en cuenta que un incremento en la SjO₂ (valores superiores a 75%) puede reflejar un aumento en el FSC, pero también puede ser el resultado de un incremento en el contenido arterial de O₂ o de una disminución en el CMRO₂. Por este motivo, el valor aislado de la SjO₂ no permite diferenciar entre situaciones tan opuestas como son la hiperemia o el infarto tisular. El diagnóstico diferencial entre ambos fenómenos exige el cálculo simultáneo de las AVDL.

El inconveniente de la SjO₂ es su falta de sensibilidad para detectar la isquemia focal. Por esta causa, recientemente se ha desarrollado un método para la medición de otro parámetro, la presión tisular cerebral de oxígeno (PtiO₂). Para ello se utiliza un sensor multiparamétrico (PtiO₂, PtiCO₂ y pH) insertado en el cráneo a través de un tornillo de Camino modificado, que permite la colocación simultánea de un catéter para medir la PIC. En las lesiones difusas, la correlación entre los cambios en la SjO₂ y la PtiO₂ es buena, pero cuando existe patología focal cerebral, la monitorización de la PtiO₂ puede poner de manifiesto diferencias focales en la oxigenación cerebral regional, que pasan desapercibidas con la SjO₂. Por el contrario, descensos en la SjO₂ no se acompañan de reducciones en la PtiO₂. De este modo, los datos obtenidos a partir de la monitorización aislada de la PtiO₂ no pueden extrapolarse para evaluar la perfusión cerebral global. Por lo tanto, la PtiO₂ constituye una herramienta útil en el control del paciente con TCEG, siempre y cuando se encuentre in-

cluida en un sistema de monitorización multimodal (PIC, SjO₂, PtiO₂).

Doppler transcraneano

El Doppler transcraneano (DTC) constituye una técnica no invasiva basada en el ultrasonido, que permite la estimación indirecta del FSC. De acuerdo al "principio Doppler" (Christian Doppler, 1842), las señales emitidas por una fuente de ultrasonido chocan y se reflejan en un objeto en movimiento. La frecuencia de las señales reflejadas es directamente proporcional a la velocidad de dicho objeto. Si los objetos en movimiento son glóbulos rojos que circulan en el interior de vasos sanguíneos, la determinación de su velocidad mediante una fórmula matemática puede proporcionar una estimación indirecta de la cantidad de sangre que pasa en un tiempo determinado, es decir, el flujo sanguíneo. En esta ecuación, la velocidad es directamente proporcional al flujo sanguíneo e inversamente proporcional al área de sección del vaso estudiado. Debe tenerse presente que el DTC mide velocidades de flujo, pero no proporciona valores reales directos del FSC.

En un principio, la sonografía por Doppler se utilizó para el estudio de los vasos periféricos mediante ultrasonidos de frecuencias entre los 2 y 20 Mhz, que resultaron útiles para el cálculo de las velocidades del flujo de las grandes arterias extracraneanas. No obstante, en su aplicación craneana, la calota atenuaba la reflexión de las ondas en este rango de frecuencias. Aaslid (1982) introdujo un sistema que emite pulsos a menores frecuencias (entre 1 y 2 Mhz), lo que permite lecturas de velocidades en las grandes arterias intracraneanas. A partir de una serie de "ventanas" anatómicas es posible localizar las diferentes arterias de la base del encéfalo. La señal Doppler puede ser obtenida en el cráneo intacto a través de las porciones relativamente delgadas del hueso temporal (ventana temporal) y del foramen magno. La ventana temporal permite evaluar el flujo sanguíneo en el círculo arterioso del encéfalo y sus ramas asociadas; la arteria cerebral media es el vaso registrado de manera más consistente. A través del foramen magno puede registrarse el flujo sanguíneo en las arterias vertebral y basilar. La información otorgada por el equipo de DTC consiste en ondas de velocidad. Este tipo de onda presenta un pico sistólico, que corresponde a la velocidad máxima, y una depresión diastólica que corresponde a la velocidad mínima (Figura 11). Con estos valores, el equipo calcula de forma automática los dos parámetros de mayor importancia para el estudio hemodinámico cerebral: la velocidad media y el índice de pulsatibilidad (Ip). Este último es el mejor indicador del estado de las resistencias cerebrovasculares, y se calcula a partir de la diferencia

entre las velocidades sistólica y diastólica dividida por la velocidad media. El Ip refleja las resistencias periféricas distales al territorio tisular irrigado por el vaso en estudio.

Desafortunadamente, el rango de velocidades del flujo sanguíneo normal no ha sido bien establecido para los perros, y los datos han sido descritos primariamente a partir de animales bajo condiciones fisiológicas experimentales controladas. Las anomalías del FSC que ocurren espontáneamente requieren aún mayor cantidades de estudios mediante evaluación Doppler.

Otro de los aspectos controvertidos del DTC es que no ofrece información directa sobre la microcirculación, zona en la que se desarrollan la mayor parte de los fenómenos que intervienen en las lesiones secundarias de los TCEG. Además, algunos autores han referido la dificultad de realizar un diagnóstico diferencial entre fenómenos tan opuestos como la existencia de un vasospasmo y el aumento de flujo sanguíneo (hiperemia). El diagnóstico de una hiperemia o un vasospasmo no puede establecerse a partir de la simple lectura de los valores absolutos de la velocidad, y requiere de otros métodos para diferenciar ambos fenómenos. La asimetría interhemisférica, la morfología de la onda de la señal de Doppler, el índice hemisférico de Aaslid (relación entre los valores de la velocidad de la arteria cerebral media y la arteria carótida interna) y, en especial, los valores de saturación de la oxihemoglobina en la vena yugular (SjO₂) han sido los diferentes métodos utilizados para diferenciar ambos fenómenos

El DTC es una herramienta de gran utilidad en la monitorización de los procesos neurológicos agudos. Su uso permite identificar parámetros fisiopatológicos de gran valor en el contexto de los TCE. Los inconvenientes que se han señalado no

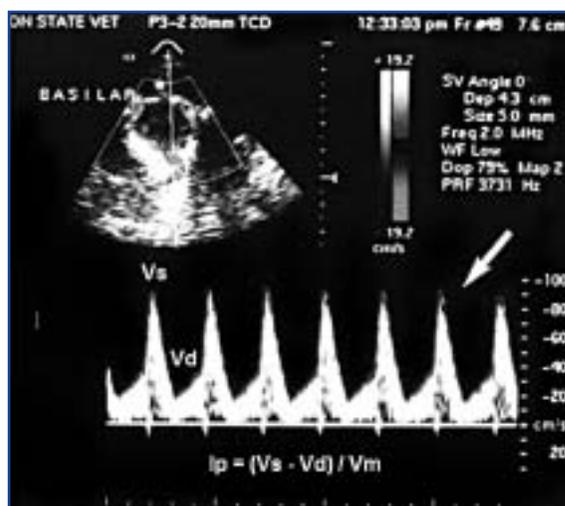


Figura 11: Evaluación indirecta del flujo sanguíneo cerebral mediante Doppler transcraneano en la arteria basilar (flecha). Vs: pico de velocidad sistólica; Vd: pico al final de la diástole; Vm: velocidad media; Ip: índice de pulsatibilidad.

invalidan la técnica, sino que sugieren la necesidad de utilizar, en algunos casos, sistemas que permitan obtener información complementaria.

C- Tratamiento

Los objetivos básicos consisten en atender rápidamente las consecuencias de la lesión primaria (fracturas, hemorragias) y evitar los efectos de las lesiones secundarias que pueden agravar el cuadro, tales como hemorragias intracraneanas, edema, infecciones o alteraciones del medio interno.

Las medidas de soporte general intentan lograr una PIC inferior a los 20 mmHg y una PAM dentro del rango de autorregulación (>90 mmHg) para evitar una caída importante de la PPC, que debe mantenerse por encima de los 70 mmHg. Respecto a los gases, lo deseable es lograr una PaO₂ superior a 80 mmHg, y una PaCO₂ de alrededor de 30-35 mmHg. Para esto es necesario realizar una correcta resucitación del estado de choque.

1- Estabilización hemodinámica

Los pacientes con TCEG o moderado, generalmente víctimas de politraumatismos, con gran frecuencia presentan hipotensión y anemia. Requieren remplazo de líquidos y una rápida estabilización hemodinámica inicial, que se mantendrá durante la internación. Se deben evitar todos los movimientos innecesarios del paciente, ya que pueden provocar períodos de hipotensión.

El estado de choque en el individuo politraumatizado es el resultado de varias circunstancias asociadas. Puede cursar con choque hipovolémico por hemorragia, choque cardiogénico por hemo o neumotórax o por contusión cardíaca, choque vasculogénico por traumatismo neurológico, y/o choque séptico por heridas importantes o ruptura del tracto gastrointestinal. El objetivo de la terapia del choque es restablecer los valores normales de los factores hemodinámicos, volumen, presión y flujo sanguíneos. Ante un paciente en choque, las primeras medidas a considerar son mantener la oxigenación y controlar las posibles hemorragias. A partir de aquí, el punto fundamental del manejo del choque no cardiogénico es aumentar el volumen circulatorio, disponiendo para ello de distintos tratamientos con fluidos.

La forma inmediata de aumentar el volumen circulatorio consiste en infundir cristaloides isotónicos (Ringer lactato, solución fisiológica de ClNa 0,9%), en cantidad y velocidad adecuadas. Estas soluciones administradas en cantidad suficiente contribuyen a mantener la PAM dentro de límites normales. No obstante, pueden incrementar la extravasación capilar de líquidos con el riesgo de au-

mentar el edema cerebral. Ante un estado de choque, se necesita infundir un volumen equivalente al 50-150% del volumen sanguíneo normal, a fin de restaurar los parámetros cardiovasculares a niveles aceptables. Considerando un volumen sanguíneo medio del 7-9% del peso vivo, según la especie, puede ser necesaria la infusión de hasta 135 ml/kg de soluciones cristaloides. Estos elevados volúmenes demoran, como mínimo, unos 30 minutos en producir la expansión plasmática, que vuelve a disminuir rápidamente porque alrededor del 75% del volumen de los cristaloides se traslada al espacio intersticial. En perros, la velocidad inicial de infusión es de 1-4 ml/kg/minuto durante 15 minutos, seguido de 70-90 ml/kg en 1 hora. Luego se aplica una velocidad de mantenimiento, 10-12 ml/kg/hora, si mejora el estado del paciente. En gatos, la velocidad inicial de infusión es la misma (1-4 ml/kg/minuto durante 15 minutos), pero debido a su menor volumen circulatorio, posteriormente los cristaloides se infunden a la mitad de la velocidad de mantenimiento respecto de los perros (5-6 ml/kg/hora).

Se ha demostrado que las soluciones hipertónicas de ClNa 7,5% logran recuperar al paciente del estado de choque sin incrementar el edema, pero desafortunadamente, el efecto de estas soluciones es de corta duración, de modo que en pocos minutos el choque puede volver a instalarse. Las soluciones hipertónicas permiten la expansión del lecho vascular al provocar una hiperosmolaridad plasmática y atraer agua de los sectores intracelular e intersticial, y son útiles al inicio del tratamiento a dosis de 3-5 ml/kg, infundidas en 5 minutos, vía EV. La expansión plasmática conseguida se debe mantener infundiendo a continuación una mezcla de Ringer lactato y glucosa 5% en partes iguales, a fin de rehidratar las células y el intersticio, a velocidad de mantenimiento. En comparación con los cristaloides isotónicos, la solución de ClNa 7,5% disminuye el volumen de líquidos necesarios, y consigue una recuperación del paciente mucho más rápida (entre 1-4 horas vs más de 4 horas con soluciones isotónicas). A los 2 minutos de su infusión, ya se observa un incremento de la volemia, y su efecto es asimismo más duradero que el de los cristaloides isotónicos. Su uso está contraindicado en pacientes deshidratados.

Para que el efecto de las soluciones cristaloides sea más perdurable, es necesario aportar un coloide para que el líquido atraído por la solución hipertónica se mantenga en el interior del lecho vascular. Las soluciones coloidales, al no atravesar la membrana vascular, expanden el volumen por su poder oncótico, atrayendo agua del espacio intersticial y manteniéndola en el intravascular. Su

utilización se hace imprescindible cuando las proteínas plasmáticas disminuyen por debajo de 40 g/L, cuando el paciente no responde al tratamiento con cristaloides isotónicos, o cuando se desarrollan edemas antes de restaurar la volemia. Respecto de los cristaloides isotónicos, los coloides consiguen un mayor aumento del volumen plasmático, requieren un menor volumen de infusión, y además aumentan la presión oncótica, en lugar de reducirla. Se pueden emplear numerosas sustancias coloides, desde la transfusión de plasma hasta gelatinas, dextransos e hidroxietilalmidón. Siempre, tras la infusión de los coloides, se deben administrar cristaloides isotónicos (Ringer lactato o solución fisiológica de ClNa 0,9%) a velocidad de mantenimiento, con el objetivo de mantener el aumento del volumen circulatorio.

El uso de soluciones con gelatina restablece la presión oncótica al impedir la difusión del líquido intravascular a otros sectores sin atraer agua; esto aumenta la volemia en un volumen idéntico al administrado, lo que dificulta el cálculo de las necesidades. La ventaja es que, como no atrae agua, este coloide se puede usar en individuos deshidratados, a diferencia de los dextransos, el hidroxietilalmidón o las soluciones salinas hipertónicas. Con respecto a las otras soluciones coloides, su acción es menos duradera que la de los dextransos y el hidroxietilalmidón. La dosis recomendada es de 10-20 ml/kg en 10 minutos, y si es necesario puede repetirse, aunque no se deben superar los 30-40 ml/kg al día.

Las soluciones con dextransos se diferencian según el peso molecular de los polisacáridos que las compongan. El dextrano 40 es más activo al principio, mientras que el dextrano 70 lo es por mayor cantidad de tiempo. Habitualmente se usan soluciones de dextrano al 6%, que se presentan como solución salina isotónica o solución glucosada al 5%. La dosis recomendada en perros es de 10 ml/kg en 5 minutos, y puede repetirse sin sobrepasar los 20 ml/kg al día. En gatos, aunque su uso no es del todo seguro, se emplea la misma dosis que en perros. El dextrano puede producir alteraciones en la coagulación sanguínea por inhibición de la agregación plaquetaria.

La solución de hidroxietilalmidón se administra a razón de 20-30 ml/kg en 5 minutos. En forma progresiva, libera las moléculas que ejercen su poder oncótico por hidrólisis, de modo que su acción es más duradera que la de la gelatina y los dextransos. La mejora hemodinámica y cardiovascular es superior a la conseguida por el resto de coloides.

La infusión conjunta de solución salina hipertónica y soluciones coloides suma el poder osmótico de la primera con el oncótico de las segundas, conduciendo a una acción rápida, eficaz y duradera. Se puede usar el siguiente protocolo: 2,5 ml/kg de solución salina de ClNa 7,5% en 5 minutos, seguida

por 2,5 ml/kg de dextrano 70 al 6% en los 5 minutos siguientes. En caso de necesidad, a los 10 minutos se pueden administrar otros 2 ml/kg de ambas soluciones mezcladas en partes iguales, aunque no deben superarse los 10 ml/kg al día. Este protocolo continúa con la administración de una mezcla de Ringer lactato y glucosa 5% en partes iguales, a velocidad de mantenimiento. Este método se asocia con una reducción del 50% en el volumen total de soluciones cristaloides utilizadas. En el caso de conseguir una mezcla de coloide y suero salino hipertónico preparada comercialmente, se infunde a dosis de 3-5 ml/kg por vía EV, en 5 minutos, de forma similar al suero salino hipertónico solo.

Bajo ningún concepto se deben utilizar soluciones hipotónicas, porque favorecen el incremento del volumen extravascular. La mayor parte del agua se desplaza hacia el interior de las células lo que agrava el sufrimiento celular por sobrecarga hídrica.

Debe evitarse la vía EV central (yugular), así como cualquier otra maniobra que pueda dificultar su drenaje.

En algunos casos, puede observarse que los fluidos no alcanzan y se debe realizar un soporte farmacológico de la PAM. Se recomienda el uso de dopamina a dosis de 5 µg/kg/minuto por vía EV para lograr efecto alfa, o dobutamina a dosis de 5-20 µg/kg/minuto para lograr efecto beta. La dopamina puede aumentar la PIC en pacientes con TCEG, en comparación con la noradrenalina, probablemente debido a su efecto vasodilatador directo que aumenta el FSC. Se debe tener sumo cuidado en no producir una hipertensión que puede resultar lesiva para el SNC. Si se presenta hipertensión de rebote, está indicada la medición de la PAM por método directo; en función de ella, se administrarán drogas vasodilatadoras como enalapril, hidralazina o nitroprusiato de sodio.

Manipulación de la presión de perfusión cerebral (PPC)

En los últimos años, diversos autores han dedicado su atención a la PPC como variable prioritaria en el manejo del paciente con TCE. Esta actitud se fundamenta en el concepto introducido por Rosner (1993) de "cascada vasodilatadora", así como en el hecho de que las resistencias vasculares se encuentran con frecuencia elevadas en la fase aguda del TCE y existe, por lo tanto, una reducción significativa del FSC. Algunos estudios, han demostrado que hasta el 40% de los TCEG pueden presentar velocidades elevadas medidas por DTC en la fase aguda, característica que para algunos autores sugiere la existencia de un componente de vasospasmo cerebral. De acuerdo con

el modelo fisiopatológico propuesto por Rosner, en aquellos pacientes con una autorregulación intacta, la reducción de la PPC (por un aumento de la PIC o por una disminución de la PAM), activa en las arteriolas una respuesta refleja de vasodilatación, dirigida a mantener constante el FSC. El aumento del FSC provoca a su vez un incremento del volumen sanguíneo cerebral y, como consecuencia, eleva la PIC en los pacientes con una autorregulación alterada o en aquellos que ya presentan HIC. El aumento de la PIC disminuye a su vez la PPC, perpetuando un ciclo que se reoalimenta y que termina en muchos casos en una HIC refractaria al tratamiento. De modo análogo, el aumento de la PPC provoca una respuesta de vasoconstricción arteriolar (cascada vasoconstrictora), que reduce el VSC y, por lo tanto, la PIC. La consecuencia práctica de estas cascadas es que el aumento de la PPC mediante el incremento de la PAM, puede ser una herramienta útil en el tratamiento de la HIC, sobre todo aquella de etiología vascular. Basándose en este modelo, se ha propuesto un nuevo esquema terapéutico para la HIC, basado en el mantenimiento de la PPC por encima de los umbrales tradicionales. Aunque este tratamiento puede resultar muy útil en los pacientes con una autorregulación preservada, en aquellos en los que la autorregulación esté alterada o abolida, el aumento indiscriminado de la PPC, aumentará el FSC y, por lo tanto, la PIC. En estos casos, por lo menos desde un punto de vista teórico, la sobrecarga del circuito capilar facilitaría, además, el edema cerebral.

Según Rosner, la autorregulación siempre está intacta en los pacientes con un TCEG. La única alteración consistiría en que sus umbrales superior e inferior están desviados hacia la derecha, de manera que se necesitarían niveles más elevados de PPC para desencadenar la respuesta vasoconstrictora normal. De acuerdo con esta hipótesis, los límites inferiores de la autorregulación en los TCEG serían sensiblemente superiores a los propuestos en la literatura. A partir de estos estudios, algunos autores han propuesto como tratamiento "óptimo" de los pacientes traumatizados el mantenimiento de una elevada PPC, utilizando en los casos necesarios aminas presoras. Para estos autores, el mínimo aceptable en estos pacientes estaría por encima de los 70, 80 o incluso de los 90 mmHg. Sin embargo, para valorar adecuadamente estas teorías, conviene recordar que no existen estudios con asignación aleatoria de los pacientes que hayan demostrado la eficacia de este tipo de tratamiento. Por lo tanto, en el momento actual, elevar la PPC a valores supra-normales, debe considerarse como una opción terapéutica, pero nunca como una forma estándar de tratamiento.

Oxigenación

Debido a que la hipoxia empeora el pronóstico en el paciente con TCE, se debe ser generoso con la administración de O_2 . La oxigenación es importante porque los pacientes con daño craneano pueden estar hipóxicos, situación que puede incrementar el FSC hasta en un 170%. Para oxigenar al paciente se puede utilizar cualquier método, teniendo la precaución de no producir la compresión de la vena yugular, hecho que se asocia con la utilización del collar isabelino. Asimismo, se debe tener en cuenta que las sondas nasales pueden provocar estornudos, lo que aumenta la PIC. Los distintos métodos de oxigenación que pueden emplearse son:

- a) tubo endotraqueal con circuito Bain: el volumen de O_2 es de 200-400 ml/kg/minuto. Aporta entre un 97-99% de O_2 . Permite además la posibilidad de aportar ventilación asistida o controlada. Debe evitarse que el paciente tosa para no incrementar la PIC;
- b) máscara de oxígeno con circuito Bain: el volumen de O_2 es de 400-800 ml/kg/minuto, y aporta entre un 90-95% de O_2 . Con este método debe tenerse especial cuidado en asegurar la permeabilidad de las vías aéreas superiores, ya que el paciente estará con la boca cerrada dentro de la máscara;
- c) collar isabelino: el volumen se calcula multiplicando el número del collar por 2 o 3 (si se utiliza un collar 3, el volumen de O_2 será de 6-9 L/minuto). Este método aporta entre un 80-95% de O_2 ;
- d) sonda nasal: el volumen es tan elevado como lo permite el paciente, ya que los flujos altos suelen provocarle incomodidad. Por lo general, no tolera más de 2-3 L/minuto. El aporte de O_2 en este caso no es mayor del 50-80%. Este método debe evitarse hasta que el animal se encuentre estable, ya que puede provocar estornudo. No es de elección;
- e) caja de oxígeno: se debe conocer el volumen de la caja, y hacer el cálculo para remplazar el oxígeno en 5 minutos (por ej., si la caja tiene un volumen de 50 L, el flujo de O_2 deberá ser de 10 L/minuto). Este método aporta entre 70-90% de O_2 . El gran inconveniente es que hay que abrir la caja cada vez que se revisa el paciente, lo que provoca un descenso abrupto de la tensión de O_2 , y puede ocasionar hipotensión severa en individuos con inestabilidad hemodinámica;
- f) catéter transtraqueal: consiste en la punción de la tráquea con un catéter o aguja, que se introduce dentro de la luz traqueal y se conecta a una fuente de O_2 a 2-4 L/minuto. Se alcanzan concentraciones del 60-80%. Debe realizarse con cuidado para no estimular el reflejo tusígeno. Por lo general, es una medida de urgencia y el catéter debe ser remplazado inmediatamente por otro método.

2- Tratamiento específico de la PIC

Desde el punto de vista clínico, en base al examen neurológico y la utilización de la Escala de Glasgow, una puntuación igual o inferior a 8 puntos indica un TCEG. Está bien establecido que esta puntuación constituye un riesgo de HIC, y que ésta debe tratarse cuando alcanza los 20 mmHg.

Para tratar la HIC, habitualmente se utilizan relajantes musculares, sedación, manitol, barbitúricos, hiperventilación, retiro de LCR por medio de punción ventricular, furosemida, solución salina hipertónica, inducción de hipotermia y, eventualmente, craniectomía descompresiva.

Manitol

El manitol 15-20% es un agente hipertónico, inerte y sin toxicidad. Crea un gradiente osmótico hacia el espacio intravascular y disminuye la PIC al retirar el agua de las áreas normales del cerebro. El efecto del manitol se produce porque no atraviesa la membrana celular ni la BHE intacta. Su infusión EV es seguida por un aumento de la osmolaridad vascular y de la excreción renal de manitol y agua. A este efecto debe sumarse su actividad reológica vinculada a la disminución de la viscosidad sanguínea, que mejora el flujo cerebral y aumenta la deformabilidad de los hematíes. De forma secundaria a sus efectos hemodinámicos, se produciría una vasoconstricción refleja de los vasos cerebrales, con el consiguiente descenso del volumen sanguíneo cerebral y, por tanto, de la PIC. Estos mecanismos explicarían la rápida acción del manitol sobre la PIC (pocos minutos) y su particular eficacia en pacientes con una PPC inferior a 70 mm Hg. Otros mecanismos de acción propuestos para el manitol son la eliminación de radicales libres y la disminución de la apoptosis. Se utiliza en dosis de 0,5-2 g/kg por vía EV, con tiempos de infusión de 20-60 minutos, cada 4 a 6 horas (sólo por 24 horas), previo diagnóstico de la lesión y una vez descartados los hematomas que requieran cirugía. Existe controversia acerca del empleo de manitol en pacientes con hemorragia intracraneana. Muchos autores opinan que, si hay aumento de la PIC que compromete la PPC, este fármaco está indicado aun cuando pueda empeorar la hemorragia, dado que ésta eventualmente puede ser manejada con cirugía. En esta situación, el manitol proporciona un alivio temporario de la hipertensión, que otorga el tiempo necesario para considerar otro tipo de terapias. Después de su administración, se observa una notoria reducción de la PIC en 5-10 minutos, con un efecto que dura 3-5 horas. Si se administra en forma rápida, durante el primer minuto puede suceder un aumento transitorio de la PIC de aproximadamente un 10%. Cuanto mayor

es la velocidad de infusión, más importante es la disminución de la PIC, aunque la duración de su efecto es menor. Se recomienda administrarlo a dosis de 0,5 g/kg en 60 minutos, en situaciones poco urgentes o cuando se prevea un tratamiento prolongado. En casos de urgencia, puede darse una dosis de 1 g/kg de forma más veloz. Se ha demostrado que la acción del manitol es más efectiva y sostenida cuando su aplicación es precedida por la administración de furosemida. Esta asociación permitiría que la furosemida inhiba la reabsorción de H_2O y de electrolitos a nivel de la porción ascendente del asa de Henle, retrasando el restablecimiento del gradiente osmótico normal a través de la BHE. Otros protocolos utilizan la furosemida 10-15 minutos después del manitol para potenciar sus mecanismos de acción. En algunos ensayos clínicos de baja potencia, el suero salino hipertónico se ha mostrado más efectivo que el manitol para reducir la PIC. Tras la administración de manitol debe reponerse la diuresis para evitar la deshidratación, la depleción de volumen y la hemoconcentración, factores que tienden a crear una situación de baja perfusión cerebral, y constituyen estímulos vasodilatadores que pueden producir aumentos secundarios en la PIC. La hiperosmolaridad, el desbalance hidroelectrolítico y la falla renal son las potenciales complicaciones asociadas al uso excesivo o prolongado de manitol.

Furosemida

La furosemida inhibe la reabsorción de agua y ClNa a nivel tubular y disminuye la producción de LCR; también se piensa que prolonga el gradiente osmótico creado por el manitol. En experiencias con perros, se ha demostrado que la administración conjunta de furosemida y manitol produce un mayor y más prolongado descenso de la PIC que la administración individual. También se probó que disminuye el riesgo de edema pulmonar y promueve la excreción del manitol por el riñón. Se utiliza en dosis de 1-4 mg/kg.

Solución salina hipertónica (SSH)

En modelos caninos de hemorragia cerebral, se demostró que la SSH al 3 y al 23,4% es tan eficaz como el manitol para disminuir la PIC y aumentar la PPC, sin reducir el volumen circulatorio intravascular. El efecto de la SSH es más prolongado, especialmente con una solución al 3%. La SSH aumenta la adaptación del tejido cerebral al incremento de la PIC, mejora el FSC, y aumenta el volumen intravascular y el rendimiento cardíaco. La administración de SSH produce una rápida expansión del volumen intravascular, debido al alto gradiente osmótico que se establece entre este

compartimiento y el espacio extravascular. La expansión de volumen depende de la concentración de sodio administrada. Esta solución ha mostrado resultados excelentes en la reanimación de pacientes hipovolémicos, en los que la administración de pequeños volúmenes consigue una rápida estabilización hemodinámica. Además, produce una disminución de las resistencias vasculares periféricas, lo que mejora la perfusión de los distintos órganos. La SSH también mejora la contractilidad miocárdica y, en pacientes en choque, favorece las funciones renal y pulmonar. La acción de la SSH es de corta duración y puede prolongarse con la adición de un agente hiperoncótico, como el dextrano 70 al 6%. En relación con sus efectos adversos, la administración de SSH a grandes dosis puede dar lugar a estados de grave hiperosmolalidad e hipernatremia. Asimismo, por la rápida expansión volémica, puede ocasionar hipopotasemia, y es causa de arritmias.

Hiperventilación (HV)

Durante años, la HV ha constituido uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de la HIC. Se trata de una medida terapéutica de fácil aplicación y efecto rápido, que disminuye de manera importante la PIC. Diversos trabajos han demostrado que la mayoría de los pacientes con un TCEG conservan la reactividad cerebral al CO_2 hasta estadios muy avanzados de deterioro neurológico. No obstante, la posible contribución de la HV al desarrollo o agravamiento de las lesiones isquémicas (hallazgos frecuentes en la evolución de estos enfermos) ha hecho que el uso de esta técnica haya sido motivo de importantes controversias, en los últimos años.

La HV tiene un rápido efecto sobre la PIC al producir vasoconstricción y disminuir el volumen sanguíneo cerebral. Además, mejora la hipoxia y contrarresta la acidosis láctica. El descenso de la pCO_2 que logra la HV provoca una disminución en la concentración de hidrogeniones en el medio extracelular, lo que condiciona una vasoconstricción arteriolar. La vasoconstricción producida por la hipocapnia disminuye el flujo y el volumen sanguíneo cerebral y, en consecuencia, la PIC. Diversos autores han demostrado que, en general, en los TCEG existe una situación de reducido FSC en la fase aguda del traumatismo. En algunos casos, el FSC se encuentra por debajo del umbral de la isquemia irreversible o infarto tisular. En este tipo de pacientes, el uso indiscriminado de la HV podría provocar o agravar lesiones isquémicas subyacentes.

El pico de reducción de la PIC (40%) ocurre 15-30 minutos luego de comenzar con la HV, y dura varias horas. Después de 4 horas de mantener la HV, el FSC alcanza de nuevo el 90% de sus valores basales. Si se restaura la pCO_2 arterial ini-

cial, se produce un incremento del FSC que excede en más del 30% a los valores basales.

Todo paciente que se encuentre inconsciente o presente dificultad respiratoria muy marcada, debe ser intubado y recibir ventilación asistida. Se recomienda la intubación rápida utilizando la asociación de etomidato (0,5 mg/kg) y bromuro de rocuroonio (0,6 mg/kg), que disminuye las complicaciones por el aumento de la PIC. El objetivo es lograr una PaO_2 de al menos 80 mmHg, para evitar la vasodilatación por hipoxia. Debido a que la hipercapnia es una causa importante de vasodilatación cerebral, el valor de PaCO_2 debe mantenerse en valores ligeramente bajos, entre 25-35 mmHg, lo que puede ser logrado mediante ventilación asistida al final de la inspiración. A pesar de las ventajas que parece ofrecer este método, la ventilación asistida solamente se utiliza cuando el paciente no ventila solo, o cuando se puede documentar hipercapnia en forma objetiva.

Una hipocapnia menor de 20 mmHg puede causar una vasoconstricción excesiva y, en consecuencia, agravar la isquemia. Se debe tener en cuenta que las áreas normales del cerebro responden normalmente a la HV. En cambio, en las áreas lesionadas, los mecanismos de autorregulación están comprometidos en mayor o menor grado, y la respuesta no es necesariamente la esperada. La hipocapnia origina vasoconstricción en el tejido cerebral sano, con disminución de la PIC. Los vasos del área isquémica están totalmente dilatados y, en consecuencia, no pueden contraerse. Debido a la vasoconstricción que se produce en respuesta a la disminución de la PaCO_2 , el área normal del cerebro que rodea la zona afectada aumenta su resistencia vascular desviando la sangre hacia del área anormal. Ambos factores conducen a un aumento del flujo sanguíneo en el territorio isquémico, conocido con el nombre de “fenómeno de robo invertido” o “síndrome de Robin Hood”. Esto tiene el efecto positivo de incrementar el FSC hacia el área anormal y hacia otras regiones potencialmente hipóxicas del cerebro. Los efectos negativos, sin embargo, son la posible potenciación de la hemorragia y el edema cerebral en el área anormal debido al incremento de flujo, y el agravamiento de la isquemia en el área de penumbra traumática.

En la actualidad, se recomienda no instaurar la HV de forma profiláctica en las primeras 24 horas ($\text{PaCO}_2 \leq 35$ mmHg) ya que, en este lapso, el FSC es menor de la mitad que en el individuo sano; también se aconseja no hiperventilar durante períodos prolongados ($\text{PaCO}_2 \leq 25$ mmHg) en ausencia de HIC. La HV debería ser utilizada en casos de HIC mantenida –a pesar del uso previo y adecuado de la sedoanalgesia–, parálisis muscular, evacuación de LCR y administración de agentes osmóticos, monitorizando simultáneamente el FSC, en especial cuando se requieren cifras de $\text{pCO}_2 < 30$ mmHg. El FSC puede es-

timarse de varias formas. El método más usado es la medición de la SjO_2 . Si la $SjO_2 > 70\%$, estos valores pueden reflejar dos situaciones distintas:

- a) aumento de FSC o hiperemia: en este caso, la HV sería la primera medida terapéutica a utilizar para disminuir la PIC. Se utilizará una HV moderada, reservando la HV intensa ($PCO_2 < 30$ mm Hg) para casos puntuales. La HV debe suspenderse si la SjO_2 desciende por debajo del rango normal;
- b) infarto: una $SjO_2 > 70$ mmHg también puede indicar un infarto subyacente (no hay consumo de O_2 en la zona infartada). En este caso, la HV está contraindicada ya que aumentaría la zona isquémica al actuar sobre el área de penumbra traumática. Para descartar una situación de este tipo pueden ser útiles las AVDL, que señalarán, en la mayoría de los casos, un aumento del metabolismo anaerobio cerebral.

Si la SjO_2 se encuentra entre 55 a 70% (rango normal), las soluciones hipertónicas (manitol y sueros salinos hipertónicos) son la primera medida terapéutica. La HV se reservaría como segunda opción. Si los valores de SjO_2 son menores al 55%, indicarían una situación de bajo FSC. En este caso, la HV estaría formalmente contraindicada.

La crítica fundamental a la medición de SjO_2 es su falta de sensibilidad para detectar la isquemia focal. En estos casos, la monitorización de la presión tisular de oxígeno ($PtiO_2$) puede poner de ma-

Algunos autores han propuesto asociar la hiperoxia a la HV en el TCEG, debido al descenso que produce en la SjO_2 . En pacientes con TCEG, ventilados con O_2 al 100%, se ha comunicado que la PaO_2 se incrementa a niveles muy superiores a los necesarios para la saturación de la hemoglobina, lo que mejora el aporte de O_2 a nivel tisular cerebral (aumenta la $PtiO_2$ un 350%) y reduce en un 40% los elevados niveles de lactato en LCR que existen en las fases iniciales del TCEG. Los autores concluyen que la hiperoxia podría implicar un importante cambio hacia un metabolismo aeróbico.

A modo de síntesis, la reducción de la PIC producida por la HV podría ser, en algunos casos, una estrategia terapéutica eficaz. No obstante, en base a la evidencia científica, y para minimizar el riesgo de agravamiento de la isquemia cerebral, debería asociarse a hiperoxia y aplicarse en el contexto de una monitorización multimodal (PIC , SjO_2 , $PtiO_2$). Aun así, siguen faltando en la literatura estudios controlados y aleatorios que evalúen la efectividad y seguridad de la HV en el TCEG. Por este motivo, las recomendaciones propuestas por la Fundación Trauma Encefálico (Sociedad Americana de Neurocirugía), basadas en la evidencia científica, consisten en no instaurar la HV de forma profiláctica en las primeras 24 horas y no hiperventilar durante períodos prolongados en ausencia de HIC (Tabla 3).

Tabla 3: Hiperventilación. Recomendaciones de la Sociedad Americana de Neurocirugía, clasificadas según el nivel de evidencia.

- **Estándar:** evitar la HV prolongada ($PaCO_2 < 25$ mmHg)
- **Guía:** evitar la HV profiláctica con niveles de $PaCO_2 < 35$ mmHg.
- **Opciones:**
 - En caso de HIC, aplicar breves períodos de HV si aparece deterioro neurológico.
 - La HV prolongada únicamente estará justificada en casos de HIC refractaria a sedación, curarización, drenaje de LCR y diuréticos osmóticos.
 - La monitorización multimodal (SjO_2 , $AVDO_2$ y $PtiO_2$) ayuda al diagnóstico de isquemia cerebral si se precisa una $PaCO_2 < 30$ mmHg

$PaCO_2$, presión arterial de anhídrido carbónico
 SjO_2 , saturación venosa yugular de oxígeno
 $AVDO_2$, diferencia del contenido arteriovenoso de oxígeno
 $PtiO_2$, presión tisular cerebral de oxígeno

nifiesto diferencias focales en la oxigenación cerebral regional, que pasan desapercibidas con la medición de la SjO_2 . No obstante, los datos obtenidos a partir de la monitorización aislada de la $PtiO_2$ no pueden extrapolarse para evaluar la perfusión cerebral global debido a que un descenso en la SjO_2 no se acompaña necesariamente de reducciones en la $PtiO_2$. Por lo tanto, la $PtiO_2$ constituye una herramienta útil en el control del paciente con TCEG, siempre y cuando se encuentre incluida en un sistema de monitorización multimodal (PIC , SjO_2 , $PtiO_2$).

Coma barbitúrico

El coma barbitúrico se reserva para aquellos casos en los que hay evidencias clínicas de aumento de PIC, o en los cuales se pueda documentar en forma objetiva una $PIC > 25$ mmHg, que se prolongue durante más de 15-20 minutos, refractaria al tratamiento convencional. Los barbitúricos son sustancias muy liposolubles que se distribuyen de una forma relativamente uniforme en el SNC. Su mecanismo de acción fundamental es el descenso de los requerimientos metabólicos celulares del encéfalo.

En virtud del acoplamiento que existe entre metabolismo y FSC, la disminución de las necesidades metabólicas tisulares es seguida por una disminución del flujo cerebral y, consecuentemente, de la PIC. Como función neuroprotectora adicional, los barbitúricos limitan el daño peroxidativo de las membranas por barrido de radicales libres, reducen el Ca^{2+} y la formación de edema vasogénico, y atenúan la liberación de ácidos grasos. Se emplean dosis de 3-5 mg/kg de pentobarbital seguido de perfusión a 3-5 mg/kg/hora. La reducción de la dosis debe ser gradual para evitar un aumento incontrolable de la PIC. Un gran porcentaje de pacientes requieren apoyo inotrópico.

Corticosteroides

Si bien durante más de 30 años se han empleado los corticosteroides en forma empírica para tratar el TCE, en la actualidad se desaconseja su utilización. De acuerdo con el estudio MRC CRASH (administración aleatorizada de corticosteroides luego de un trauma craneano importante), el tratamiento precoz con metilprednisolona, comparado con el empleo de un placebo, se asocia con un incremento absoluto del riesgo de muerte o discapacidad grave del 1,7%. Si bien no se ha encontrado explicación satisfactoria para este hecho, la causa más probable sería el carácter hiperglucemiante de los corticosteroides, con sus resultantes efectos hipóxico-isquémicos.

Otras medidas terapéuticas

La elevación de la cabeza unos 20-30 grados por encima del cuerpo puede facilitar el drenaje venoso y así disminuir la PIC. Sin embargo, algunos autores sugieren que una elevación excesiva puede reducir la PPC. Otros opinan que la posición debe ser neutra. En cualquier caso, debe asegurarse que la vena yugular no se vea comprimida de ningún modo, porque un aumento de la presión venosa se traduce rápidamente en un incremento de la PIC.

Si la PIC alta no puede controlarse mediante las maniobras generales o las medidas terapéuticas de primera línea, se inician los tratamientos de segunda línea, que incluyen la craniectomía descompresiva (CD). Este procedimiento consiste en la extracción de una sección del cráneo para que el cerebro tenga espacio para expandirse, y pueda disminuir la PIC (Figura 12). Sin embargo, existen incertidumbre clínica con respecto a su uso y falta de consenso en relación con el tratamiento óptimo de la lesión cerebral traumática. Estudios realizados en humanos sugieren que la CD puede ser una opción útil cuando el tratamiento farmacológico máximo no logra controlar la PIC.

Una vez estabilizado el paciente, la administración de antioxidantes reduce la extensión de las le-

siones secundarias. La utilización de vitamina E en dosis de 400 mg totales cada 8-12 horas, y vitamina C en dosis de 500 mg totales cada 12 horas, aporta grandes beneficios en la recuperación funcional del paciente traumatizado.

A pesar de toda la información disponible, existe gran controversia en relación al real beneficio de los fármacos y protocolos terapéuticos más adecuados. La mayoría de los datos usados en veterinaria son extrapolados de los estudios retrospectivos de Medicina Humana, en base a las nuevas medicaciones que se están desarrollando y probando.

D- Manejo de las complicaciones asociadas

Es de suma importancia la resolución inmediata de las lesiones asociadas que puedan poner en peligro la vida del paciente, tales como hemotórax, neumotórax, y lesiones cardíacas y de vísceras abdominales con hemorragia asociada. Las fracturas deben ser inmovilizadas rápidamente.

No es aconsejable la colocación de una sonda nasogástrica a pacientes con trauma severo de cráneo que están en coma o que presentan hemorragia nasofaríngea, por el riesgo de penetrar en la cavidad, a través de fracturas en la base del cráneo.

Se debe mantener un nivel de glucemia entre 100-150 mg/dl para asegurar un correcto aporte energético cerebral. La reacción simpaticoadrenal que suele ocurrir en el TCE puede provocar una elevación de los niveles de glucosa por encima de valores fisiológicos. Una glucemia >150 mg/dl se considera potencialmente dañina por contribuir a la isquemia cerebral focal y la acidosis láctica, mediante la estimulación del metabolismo anaerobio y la producción de ácido láctico. Por el contrario, la hipoglucemia tiene un efecto protector en cuanto a la producción de lactato, debido a la reducida concentración de sustrato a la vía de la glucólisis. No obstante ello, la hipoglucemia no ha sido empleada como una modalidad de tratamiento primario para la protección cerebral dado que en los estados patológicos causa daño cerebral difuso, coma y muerte.

La hiponatremia es una complicación común de la enfermedad intracraneana y está asociada a una



Figura 12: Abordaje quirúrgico frontoparietal para realizar una craniectomía descompresiva. (Gentileza del Dr. Cesar Villalta, VET'S [Veterinary Emergency Total Service], Chile.)

variedad de trastornos que incluyen el TCE, los tumores cerebrales y las infecciones. La hiponatremia produce edema cerebral, con el consecuente incremento de la PIC. Ocurre en el 30% de los casos de hemorragia subaracnoidea, y está asociada con depleción del volumen extracelular e isquemia cerebral. Una severa hiponatremia o una rápida disminución de los niveles de Na⁺ pueden producir confusión, letargo, convulsiones y estado de coma. El denominado *síndrome cerebral perdedor de sal* (SCPS) es causado aparentemente por un defecto directo en la regulación neural de la actividad tubular renal, que provoca la inhabilidad del riñón para conservar el Na⁺ con pérdida progresiva de sal y depleción de volumen. Por este motivo, en el TCE se recomienda el mantenimiento de una normovolemia hipertónica, con una natremia en el rango superior de la normalidad, de alrededor de 154 mEq/l.

Se debe prevenir o tratar cualquier condición que provoque hipertermia, porque el metabolismo cerebral se incrementa un 7% por cada grado centígrado de temperatura corporal, lo que eleva la PIC, particularmente en un cerebro con sus mecanismos de autorregulación alterados.

Se deben evitar las convulsiones, porque ellas incrementan hasta 3 veces el metabolismo cerebral, aumentando la PIC. De acuerdo con su intensidad y frecuencia, pueden provocar hipertermia, hiperglucemia, acidosis respiratoria, hipoxia, aumento del K⁺ extracelular con la consecuente despolarización neuronal, y aspiración.

E- Pronóstico

El pronóstico para los animales con TEC es muy variable, dependiendo de la intensidad, la extensión y las regiones cerebrales involucradas.

En pacientes humanos con lesión cerebral traumática se realizó el ensayo MRC CRASH (administración aleatorizada de corticosteroides luego de un trauma craneano importante), que es el trabajo clínico más grande sobre esta patología. El objetivo de la investigación fue desarrollar y validar modelos prácticos para el pronóstico de muerte a los 14 días, y de muerte o discapacidad grave 6 meses después de la lesión cerebral por TCE. El trabajo consistió en el estudio prospectivo de pacientes dentro de las 8 horas de la lesión, utilizando definiciones estandarizadas de las variables, con un seguimiento que fue casi completo a los 6 meses. Los investigadores integraron el grupo Medical Research Council (MRC) para la realización del ensayo CRASH: MRC CRASH Trial. Fueron incluidos 10.008 pacientes con lesión cerebral por TCE, y los modelos fueron validados externamente en una cohorte de 8509 pacientes. En el modelo pronóstico básico, los indicadores fueron la edad, la Escala de Coma de Glasgow, la reactividad pupilar y la presencia de lesión extracraneana mayor. Los pacientes de más

edad, con puntaje de Glasgow bajo, ausencia de reactividad pupilar y lesiones extracraneanas mayores tuvieron mal pronóstico. En el modelo TC, apoyado en imágenes obtenidas por tomografía computarizada, los indicadores adicionales fueron las hemorragias petequiales, la obliteración del tercer ventrículo o de las cisternas basales, la hemorragia subaracnoidea, el desplazamiento de la línea media y el hematoma no evacuado. La presencia de uno o más de estos indicadores estuvo asociada a un peor pronóstico.

Lecturas recomendadas

- Adams, JH, Graham, DI, Gennarelli, TA. 1983. Head injury in man and experimental animals. *Acta Neurochir. (Suppl. 32)*, pp. 15-30.
- Adams, JH, Graham, DI, Murray, LS, Scott, G. 1982. Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans: And analysis of 45 cases. *Ann. Neurol. 12*: 557-563.
- Adams, JH, Graham, DI, Scott, G, Parker, LS, Doyle, D. 1980. Brain damage in fatal non-missile head injury. *J. Clin. Pathol. 33*:1132-1145.
- Adams, JH, Mitchell, DE, Graham, DI, Doyle, D. 1977. Diffuse brain damage of immediate impact type. Its relationship to "primary brain-stem damage" in head injury. *Brain. 10*: 489-502.
- Adams, JH. 1990. Brain damage in fatal non-missile head injury in man. In Vinken, PJ, Bruyn, GW, Klawans, HL. (eds) y Braakman, R. (coed). *Handbook of Clinical Neurology: Head Injury. Vol.13*. New York, Elsevier. pp 43-63.
- Adeodato, A. Traumatismos craneocefálico y raquimedular. 2005. En Mucha, CJ, Sorribas, CE, Pellegrino, FC (eds): *Consulta rápida en la clínica diaria*. Buenos Aires, Inter-Médica, pp580-584.
- Albanese, J, Martin, C 1995. Emergency drug therapy of closed head injury. *CNS Drugs. 3*: 337-350.
- Bagley, RS. 2005. Pathophysiology of Nervous System Disease. In Bagley, RS.: *Fundamentals of Veterinary Clinical Neurology*, Blackwell Publishing, Iowa. pp 41-56.
- Bagley, RS. 2005. Management of Neurologic Trauma. In: *Fundamentals of Veterinary Clinical Neurology*, Bagley, RS. Blackwell Publishing, Iowa. pp 397-403.
- Barry, KG, Berman, AR. 1961. Mannitol infusion. Part III. The acute effect of the intravenous infusion of mannitol on blood and plasma volume. *N. Engl. J. Med. 264*: 1.085-1.088.
- Becker, DP, Doberstein, CE, Hovda, DA. 1994. *Cranio cerebral Trauma: Mechanisms, Management, and the Cellular response to Injury*. The Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan; pp 1-47.
- Belda, FJ, Aguilar, G, Soro, M, Maruenda, A. 2004. Manejo ventilatorio del paciente con traumatismo craneoencefálico Grave. *Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación. 51*: 143-150.
- Bouma, GJ, Muizelaar, JP, Young, HF. 1991. Demonstration of early ischemia after severe head injury. *J. Neurosurg. 74*: 364A-365A. (Abstract)
- Brown, FD, Johns, L, Jafar, JJ. 1979. Detailed monitoring of the effects of mannitol following experimental head injury. *J. Neurosurg. 50*:423-432.
- Bullock, R, Chesnut, RM, Clifton, G. 1995. Guidelines for the Management of Severe Head Injury. The Brain Trauma Foundation, Inc. and American Association of Neurological Surgeons, Park Ridge, Illinois,.
- Bullock, R. 1995. Mannitol and other diuretics in severe neurotrauma. *New Horizons. 3*: 448-452.
- Carmona, JA, Maas, AIR, van der Brink, WA, van Santbrink, H, Steyerberg, EW, Avezaat, CJJ. 2000. CO₂ reactivity and brain oxygen pressure monitoring in severe head injury. *Crit Care Med. 28*: 3268-3274.

- Castillo, J. 2000. Fisiopatología de la isquemia cerebral. *Rev Neurol.* 30 (5): 459-464
- Cha, KH, Dearden, NM, Miller, JD. 1992. The significance of posttraumatic increase in cerebral blood flow velocity: A transcranial doppler ultrasound study. *Neurosurgery.* 30: 697-700.
- Cooper, PR. 1985. Delayed brain injury: Secondary insults. In Becker, DP, Povlishock, JT. (eds): *Central Nervous System Trauma Status Report.* NINCDS, Bethesda, USA. pp. 217-228.
- CRASH Trial Collaborators. 2004. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10 008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 364:1321-1328.
- CRASH Trial Collaborators. 2005. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury-outcomes at 6 months. *Lancet.* 365:1957-9.
- Cruz, J, Gennarelli, TA, Alves, WM. 1992. Continuous Monitoring of Cerebral Hemodynamic Reserve in Acute Brain Injury: Relationship to Changes in Brain Swelling. *J. Trauma.* 32: 629-635.
- Cruz, J, Gennarelli, TA. 1992. Cerebral extraction of oxygen and related variables in anemic brain-injured patients. *J. Neurosurg.* 76: 397A (Abstract).
- Cruz, J, Hoffstad, OJ, Jaggi, JL. 1994. Cerebral lactate-oxygen index in acute brain injury with acute anemia: Assessment of false versus true ischemia. *Crit. Care. Med.* 22: 1465-1470.
- Cruz, J, Raps, EC, Hoffstad, OJ, Jaggi, JL, Gennarelli, TA. 1993. Cerebral oxygenation monitoring. *Crit. Care Med.* 21: 1242-1246.
- Cruz, J. 1988. Continuous versus serial global cerebral hemodynamic monitoring: Applications in acute brain trauma. *Acta Neurochir. (Wien).* Suppl. 42: 35-39.
- Dearden NM. 1995. Benefits and pitfalls of jugular bulb venous oxygen saturation monitoring. In Tsubokawa, T, Marmarou, A, Robertson, C, Teasdale, G (eds): *Neurochemical Monitoring in the Intensive Care.* Tokyo, Springer Verlag; pp 87-97.
- Dewey, CW, Fletcher, DJ. 2008. Head Trauma Management, In Dewey, CR. (ed): *A practical guide to canine and feline neurology (2nd ed.).* Wiley-Blackwell, Singapur. pp 221-236.
- Diringer, MN, Videen, TO, Yundt, K, Zazulia, AR, Aiyagari, V, Dacey, RG Jr. 2002. Regional cerebrovascular and metabolic effects of hyperventilation after severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 96: 103-108.
- Diringer, MN, Yundt, K, Videen, TO, Adams, RE, Zazulia, AR, Deibert, E. 2000. No reduction in cerebral metabolism as a result of early moderate, hyperventilation following severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 92: 7-13.
- Edvinsson, L, MacKenzie, ET, McCulloch, J. 1993. Autoregulation. Arterial and Intracranial Pressure. In Edvinsson, L, MacKenzie, ET, McCulloch, J (eds): *Cerebral Blood Flow and Metabolism.* New York, Raven Press, Ltd. pp 553-580.
- Edvinsson, L, MacKenzie, ET, McCulloch, J. 1993. Disturbed Cerebral Autoregulation. In Edvinsson, L, MacKenzie, ET, McCulloch, J. (eds): *Cerebral Blood Flow and Metabolism.* New York, Raven Press, Ltd. pp 599-609.
- Eisenberg, HM, Cayard, C, Papanicolaou, A. 1983. The effects of three potentially preventable complications on outcome after severe closed head injury. En Ishii, S., Nagai, H., Brock, M. (eds): *Intracranial Pressure.* V. Berlin. Heidelberg. Springer-Verlag; pp 549-553
- Eisenberg, HM, Weiner, RL, Tabaddor, K. 1987. Emergency Care: Initial Evaluation. In: Cooper, PR (ed): *Head Injury.* Baltimore. Williams and Wilkins; pp 20-33.
- Enevoldsen, EM, Cold, G, Jensen, FT, Malmros, R. 1976. Dynamic changes in regional, C.B.F., intraventricular pressure, CSF pH and lactate levels during the acute phase of head injury. *J. Neurosurg.* 44: 191-214.
- Fisher, B, Thomas, D, Peterson, B. 1992. Hypertonic saline lowers raised intracranial pressure in children after head trauma. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 1:4-10.
- Fisher, CM, Ojemann, RG. 1994. Bilateral Decompressive Craniectomy for Worsening Coma in Acute Subarachnoid Hemorrhage - Observations in Support of the Procedure. *Surg. Neurol.* 41: 65-74.
- Freshman, SP, Battistella, FD, Matteucci, M, Wisner, DH. 1993. Hypertonic saline (7.5-percent) versus mannitol - a comparison for treatment of acute head injuries. *J. Trauma.* 35: 344-348
- Gennarelli, TA, Thibault, LE, Adams, JH, Graham, DI, Thompson, CJ, Marcincin, RP. 1982. Diffuse axonal injury and traumatic coma in the primate. *Ann. Neurol.* pp. 12: 564-574.
- Gennarelli, TA, Tipperman, R, Maxwell, WL. 1993. Traumatic damage in the nodal axolemma: An early, secondary injury. *Acta Neurochirurg.* 57:49-52
- Gennarelli, TA. 1983. Head injury in man and experimental animals: Clinical aspects. *Acta Neurochirurg (Suppl.)* 32, pp 1-13.
- Gennarelli, TA. 1993. Cerebral concussion and diffuse brain injuries. In Cooper, PR (ed): *Head Injury.* Baltimore, Williams and Wilkins, pp 137-158.
- Gibbs, EL, Lennox, WG, Nims, LF, Gibbs, FA. 1942. Arterial and cerebral venous blood. Arterial-venous differences in man. *J. Biol. Chem* 144: 325-332.
- Gopinath, SP, Robertson, CS, Contant, CF. 1994. Jugular venous desaturation and outcome after head injury. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 57: 717-723.
- Graham, DI, Adams, JH, Doyle, D. 1993. Quantification of primary and secondary lesions in severe head injury. *Acta Neurochirurg.* 57:41-48 91-113.
- Graham, DI, Adams, JH, Gennarelli, TA. 1993. Pathology of Brain Damage in Head Injury, in Cooper, PR (ed). *Head Injury.* Baltimore, Williams and Wilkins, pp. 91-113.
- Graham, DI, Gennarelli, TA. 1997. Trauma. In Graham, DI, Lantos P. (eds). *Greenfield's Neuropathology.* London, Arnolds. pp 197-262.
- Graham, DI. 1996. Neuropathology of Head Injury, in Narayan, RJ, Wilberger, JE, Povlishock, JT (eds): *Neurotrauma.* New York, McGraw-Hill, pp. 43-59.
- Greenamyre, JT, Porter, RHP. 1994. Anatomy and physiology of glutamate in the CNS. *Neurology.* 44: S7-S13.
- Gupta, AK, Hutchinson, PJ, Al-Rawi, P, Gupta, S, Swart M, Kirkpatrick, PJ. 1999. Measuring brain tissue oxygenation compared with jugular venous oxygen saturation for monitoring cerebral oxygenation after traumatic brain injury. *Anesth Analg.* 88: 549-553.
- Hall, ED. 1996. Free radicals and lipid peroxidation. In Narayan, RK, Wilberger, JE, Povlishock, JT (eds): *Neurotrauma.* pp 1405-1419.
- Hans, P. 1991. Venous oxygen saturation in the jugular bulb. In Vincent, JL (ed): *Update in Intensive Care and Emergency Medicine.* Berlin, Springer Verlag; pp 516-521.
- Haskins, SC. 1994. Choque. En Kirk, RW, Bistner, SI, Ford, RB (eds): *Manual de procedimientos y tratamientos de urgencia en animales pequeños.* 5^a ed. Buenos Aires: Inter-Médica, pp 28-43.
- Haskins, SC. Fluidoterapia. 1994. En Kirk, RW, Bistner, SI, Ford, RB (eds): *Manual de procedimientos y tratamientos de urgencia en animales pequeños.* 5^a ed. Buenos Aires: Inter-Médica, pp 482-506.
- Holcroft, JW, Vassar, MJ, Turner, JE, Derlet, RW, Kramer, GC. 1987. 3% NaCl and 7.5% NaCl/ dextran 70 in the resuscitation of severely injured patients. *Ann. Surg.* 279:279-288.
- Hopkins, AL. 1996. Head Trauma. In Bagley, RS (ed): *Intracranial Diseases.* *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 26(4):875-892
- Humphreys, RP, Hendrick, EB, Hoffman, HJ. 1990. The head-injured child who "talks and dies". *Child's Nerv. Syst.* 6: 139-142.
- Imberti, R, Bellinzona, G, Langer, M. 2002. Cerebral tissue PO₂

- and S_vO₂ during moderate hyperventilation in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 96: 97-102.
- Ishige, N, Pitts, L, Berry, J. 1987. The effects of hypoxia on traumatic head injury in rats: Alterations in neurological functions, brain edema and cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab.* 7:759-767.
- Ishige, N, Pitts, L, Berry, J. 1988. The effects of hypovolemic hypotension on high energy phosphate metabolism of traumatized brains in rats *J Neurosurg.* 68:129-136.
- Jessell, TM (eds): Principles of neural science. New York, Elsevier; pp 153-172.
- Kalb, RG. 1995. Current excitement about the glutamate receptors family. *Neuroscientist.* 1: 60-63.
- Kandel, ER, Schwartz, JH. 1991. Directly gated transmission at central synapses. In Kandel, ER, Schwartz, JH,
- Kontos, HA. 1981. Regulation of the cerebral circulation. *Ann. Rev. Physiol.* 43: 397-407.
- Kontos, HA. 1992. Assessment of cerebral autoregulation dynamics. *Stroke.* 23: 1031.
- Lafuente, JV, Zarranz, JJ. 1998. Biopatología de los traumatismos craneoencefálicos: modelos experimentales. *Rev. Neurol.* 26:224-232.
- Lagares, A, Ramos, A, Alday, R, Ballenilla, F, Pérez, A, Arrese, I, Fernández-Alén, JA, Pascual, B, Kaen, A, Gómez, PA, Lobato, RD. 2006. Resonancia magnética en trauma craneal moderado y grave: estudio comparativo de hallazgos en TC y RM. Características relacionadas con la presencia y localización de lesión axonal difusa en RM. *Neurocirugía.* 17: 105-118.
- Lassen, NA, Ingvar, DH, Skinhoj, E. 1990. Función cerebral y flujo sanguíneo. *Investigación y Ciencia.* 18-28.
- Lassen, NA. 1959. Cerebral blood flow an oxygen consumption in man. *Physiol. Rev.* 39: 183-238.
- Lassen, NA. 1986. Cerebral and spinal cord blood flow. In Cottrell, JE, Turndorf, H. (eds). St. Louis, C.V. Mosby. pp. 1-21.
- Lipton, SA, Rosenberg, PA. 1994. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N. Engl. J. Med.* 330: 613-622.
- Lipton, SA. 1993. Molecular mechanisms of trauma-induced neuronal degeneration. *Current Opinion in Neurology and Neurosurgery.* 6: 588-596.
- Lobato, RD, Sarabia, R, Rivas, JJ, Cordobés, F, Castro, S, Muñoz, MJ, Cabrera, A, Bárcena, A, Lamas, E. 1986. Normal computerized tomography scans in severe head injury. Prognostic and clinical management implications. *J Neurosurg.* 65: 784-789.
- Lorenz, MD, Kornegay, JN. 2004. Stupor or Coma: Craniocerebral Trauma. In Lorenz, MD, Kornegay, JN.: *Handbook of Veterinary Neurology* (fourth ed.). China; Saunders, pp303.307.
- Lundar, T, Lindegaard, KF, Froyaker, T, Aaslid, R, Grip, A, Nornes, H. 1985. Dissociation between cerebral autoregulation and carbon dioxide reactivity during nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Annals of Thoracic Surgery.* 40: 582-587.
- Marion, DW, Puccio, A, Wisniewski, SR, Kochanek, P, Dixon, CE, Bullian, L, Carlier, P. 2002. Effect of hyperventilation on extracellular concentrations of glutamate, lactate and pyruvate, and local cerebral blood flow in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 30: 2619-2625.
- Marmarou, A, Anderson, RL, Ward, JD. 1991. Impact of instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. *J. Neurosurg. (Suppl.)* 75: 59-66.
- Marshall, SB, Klauber, MR, Van Berkum, Clark, M. 1991. A new classification of head injury based on computerized tomography. *J. Neurosurg. (Suppl.)* 75: 14-20.
- Maxwell, WL, Watt, C, Graham, DI. 1993. Ultrastructural evidence of axonal shearing as a result of lateral acceleration of the head in non-human primates. *Acta Neuropathol.* 86:136-144
- McGraw, CP, O'Connor, C. 1986. Analysis of the intracranial response to mannitol and furosemide. In Miller, JD, Teasdale, GM, Rowan, JO, Galbraith, SL, Mendelow, AD (eds): *Intracranial Pressure VI.* Berlin. Heidelberg. Springer-Verlag; pp 601-604.
- Menzel, M, Doppenberg, EM, Zauner, A, Soukup, J, Reinert, MM, Bullock, R. 1999. Increased inspired oxygen concentration as a factor in improved brain tissue oxygenation and tissue lactate levels after severe human head injury. *J Neurosurg.* 91: 1-10.
- Muir WW, III. 1990. Small volume resuscitation using hypertonic saline. *Cornell Vet.* 80 (1): 7-12.
- Muizelaar, JP, Harry, D, Luz, A. 1984. Effect of mannitol on intracranial pressure and cerebral blood flow and correlation with pressure autoregulation in severely head-injured patients. *J. Neurosurg.* 61: 700-706.
- Muizelaar, JP, Schroder, ML. 1994. Overview of monitoring of cerebral blood flow and metabolism after severe head injury. *Can. J. Neurol. Sci.* 21: S6-S11.
- Muizelaar, JP, Ward, JD, Marmarou, A, Newlon, PG, Wachi, A. 1989. Cerebral blood flow and metabolism in severely head-injured children. Part 2: Autoregulation. *J. Neurosurg.* 71: 72-76.
- Nida, TY, Byros, MH, Pheley, AM. 1995. Effect of hypoxia or hyperbaric oxygen on cerebral edema following moderate fluid percussion or cortical impact injury in rats. *J Neurotraum.* 12:77-85
- Obrist, WD, Langfitt, TW, Jaggi, JL, Cruz, J, Gennarelli, TA. 1984. Cerebral blood flow and metabolism in comatose patients with acute head injury. Relationship to intracranial hypertension. *J. Neurosurg.* 61: 241-253.
- Olney, J.W. 1995. Glutamate receptor-mediated neurotoxicity. In Chang, LW, Slikker, W (eds): *Neurotoxicology.* Academic Press Inc; pp 455-463.
- Paulson, OB, Waldemar, G, Schmidt, JF, Strandgaard, S. 1989. Cerebral circulation under normal and pathologic conditions. *Am. J. Cardiol.* 63: 26-56.
- Pearce JM. 1994. Von Monakow and diaschisis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 57: 197.
- Pettus, EH, Christman, CW, Giebelo, ML. 1994. Traumatically induced altered membrane permeability: Its relationship to traumatically induced reactive axonal change. *J Neurotrauma* 11:507-522
- Pitts, LH, McIntosh, TK. 1990. Dynamic changes after brain trauma. In Braakman, R. (ed): *Handbook of Clinical Neurology.* Volume 13 (57): Head Injury. Amsterdam, Elsevier Science Publishers B.V. pp 65-100.
- Platt, SR, Radaelli, ST, McDonnell JJ. 2001. The prognostic value of the modified Glasgow Coma Scale in head trauma in dogs. *J Vet Intern Med.* 15:581-584
- Poca, MA, Sahuquillo, J. 2001. Indicaciones y aspectos prácticos en el estudio de la presión intracraneal y de la dinámica del LCR en pacientes con patología neurológica. *Neurología.* 16(7):3030-320.
- Poca, MA, Sahuquillo, J, Mena, MP, Vilalta, A., Riveiro, M. 2005. Actualizaciones en los métodos de monitorización cerebral regional en los pacientes neurocríticos: presión tisular de oxígeno, microdiálisis cerebral y técnicas de espectroscopía por infrarrojos. *Neurocirugía.* 16: 385-410.
- Pollay, M, Roberts, PA, Fullenwider, C, Roberts, A, Stevens, FA. 1983. Effect of mannitol and furosemide on blood-brain osmotic gradient and intracranial pressure. *J. Neurosurg.* 59:945-950.
- Pollay, M, Roberts, PA, Fullenwider, C, Stevens, FA. 1983. The effect of mannitol and furosemide on the blood-brain osmotic gradient and intracranial pressure. In Ishii, S, Nagai, H, Brock, M (eds): *Intracranial Pressure V.* Berlin. Heidelberg. Springer-Verlag; pp 734-737.
- Povlishock, JT, Christman, CW. 1995. The pathobiology of traumatically induced axonal injury in animals and humans: A review of current thoughts. *J Neurotrauma* 12:555-564
- Prieto Montaña, F, Rejas López, J. 1996. Manejo del choque no cardiogénico en pequeños animales. In Rejas López, J, Prieto Montaña, F: *Fluidoterapia en clínica veterinaria.* León: Universidad de León, pp: 107-124.

- Proctor, HJ, Palladino, GW, Fillipo, D. 1988. Failure of autoregulation after closed head injury: An experimental model. *J. Trauma*. 28:347-352.
- Raichle, ME, Grubb, Jr, Gado, MH, Eichling, JO, Ter-Pogossian, MM. 1976. Correlation between regional cerebral blood flow and oxidative metabolism. In vivo studies in man. *Arch. Neurol.* 33: 523-526
- Robertson, CS, Contant, CF, Gokaslan, ZL, Narayan, RK, Grossman, RG. 1992. Cerebral blood flow, arteriovenous oxygen difference, and outcome in head injured patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*.55:594-603.
- Robertson, CS, Grossman, RG, Goodman, JC, Narayan, RK. 1987. The predictive value of cerebral anaerobic metabolism with cerebral infarction after head injury. *J. Neurosurg.* 67:361-368.
- Robertson, CS, Narayan, RK, Gokaslan, ZL. 1989. Cerebral arteriovenous oxygen difference as an estimate of cerebral blood flow in comatose patients. *J. Neurosurg.* 70: 222-230.
- Rockswold, GL, Ford, SE, Anderson, DC, Bergman, TA, Sherman, RE. 1992. Results of a prospective randomised trial for treatment of severely brain-injured patients with hyperbaric oxygen. *J Neurosurg.* 76: 929-934.
- Rockswold, SB, Rockswold, GL, Vargo, JM, Erickson, CA, Sutton, RL, Bergman, TA. 2001. Effects of hyperbaric oxygenation therapy on cerebral metabolism and intracranial pressure in severely brain injury patients. *J Neurosurg.* 94: 403-411.
- Rosner MJ, Rosner, SD. 1994. CPP management. I.: Results. In Nagai, H, Kamiya, K, Ishii, S (eds): *Intracranial Pressure IX*. Tokyo, Springer-Verlag; pp 218-221.
- Rosner, MJ, Becker, DP. 1983. The etiology of plateau waves: A theoretical model and experimental observations. En Ishii, S, Nagai, H, Brock, M (eds): *Intracranial Pressure V*. Berlin. Heidelberg. Springer-Verlag; pp 301-306
- Rosner, MJ, Daughton, S. 1990. Cerebral perfusion pressure management in head injury. *J. Trauma*. 30: 933-941.
- Rosner, MJ, Rosner, SD. 1994. Cerebral perfusion pressure management of head injury. En Avezaat, CJJ, Van Eijndhoven, JHM, Maas, AIR, Trans, JIJ (eds): *Intracranial pressure VIII*. Berlin. Heidelberg. Springer-Verlag; pp 540-543.
- Rosner, MJ. 1987. Cerebral perfusion pressure: Link between intracranial pressure and systemic circulation. In Wood, JH (ed): *Cerebral Blood Flow. Physiological and Clinical aspects*. New York, McGraw-Hill Company; pp 425-448.
- Rosner, MJ. 1993. Pathophysiology and management of increased intracraial pressure. In Andrews, BT (ed): *Neurosurgical Intensive Care*. New York, McGraw-Hill, Inc. pp 57-112.
- Sahuquillo, J, Poca, MA, Garnacho, A.. 1994. CO₂-reactivity, autoregulation and hemodynamic reserve in the first 24 hours after severe head injury: Bedside assesment by relative changes in AVDO₂. In Nagai, H, Kamiya, K, Ishii, S (eds): *Intracranial Pressure IX*. Tokyo, Springer-Verlag; pp 683-685.
- Sahuquillo, J, Castaño, CH, Vilalta, J. 1990. Reactividad vascular al CO₂ en la fase aguda de los traumatismos craneoencefálicos severos. Estudio preliminar de 20 casos. *Neurocirugía*. 1: 261-268.
- Sahuquillo, J, Poca, MA, Ausina, A, Bagueña, M, Gracia, RM, Rubio, E. 1996. Arterio-jugular differences of oxygen (AVDO₂) for bedside assessment of CO₂-reactivity and autorregulation in the acute phase of severe head injury, *Acta Neurochirurgica* (Wien) 435-444.
- Sahuquillo, J, Poca, MA, Munar, F, Rubio, E. 1999. Avances en el tratamiento de los traumatismos craneoencefálicos graves. *Neurocirugía*. 10:185-209.
- Sahuquillo, J, Poca, MA, Pedraza, S, Munar X. 1997. Actualizaciones en la fisiopatología y monitorización de los traumatismos craneoencefálicos graves. *Neurocirugía*. 8:260-283.
- Sahuquillo, J, Poca, MA, Rubio, E. 1994. Monitorización de la presión intracraneal. Metodología e indicaciones en el paciente con patología neurológica aguda. En Net, A, Maruecos, L (eds): *Neurología Crítica*. Barcelona, Springer-Verlag Ibérica, S.A. 1: 57-58.
- Sahuquillo, J, Rodríguez-Baeza, A, Báguena, M, Reina, F, Campos, L, Rubio, E. 1996. Autorregulación cerebral: Conceptos fisiopatológicos y metodología para su valoración en el paciente neurotraumatizado. *Medicina Intensiva*. 20: 69-78.
- Sanchez, GA. 2003. Síndrome de Hipertensión Intracraneana. En Pellegrino, FC, Suraniti, A, Garibaldi, L. (eds): *El libro de Neurología para la práctica clínica*. Buenos Aires, Inter-Médica, pp 310-313.
- Schertel, ER, Tobias, TA. 1992. Hypertonic fluid therapy. En: DiBartola SP. *Fluid therapy in small animal practice*. Philadelphia: WB Saunders, pp 471-485.
- Satham, PF, Johnston, RA, Macpherson P. 1989. Delayed deterioration in patients with traumatic frontal contusions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 52: 351-354.
- Strandgaard, S, Paulson, OB. 1984. Cerebral autoregulation. *Stroke*.15: 413-416.
- Symon, L. 1987. Pathological regulation in cerebral ischemia. In Wood, JH (ed): *Cerebral blood flow. Physiological and clinical aspects*. New York, McGraw-Hill Book Company; pp 413-424.
- Teasdale, G, Galbraith, S, Murray, LS. 1983. Management of traumatic intracranial hematoma. *BMJ*. 285: 1695-1697.
- The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. 2000. Hyperventilation. *J Neurotrauma*. 17: 513-520.
- Thiagarajan, A, Goverdhan, PD, Cari, P, Somasunderam, K. 1998. The effect of hyperventilation and hyperoxia on cerebral venous oxygen saturation in patients with traumatic brain injury. *Anesth Analg*. 87: 850-853.
- Thomas, SH, Orf, J, Wedel, SK, Conn, AK. 2002. Hyperventilation in traumatic brain injury patients: inconsistency between consensus guidelines and clinical practice. *J Trauma*. 52: 47-52.
- Tsuji, T., Chiba, S. 1987. Mechanism of vascular responsiveness to barbiturates in isolated and perfused canine basilar arteries. *Neurosurgery*, 21:161-6.
- Vender, J. 2000. Hyperventilation in severe brain injury revisited. *Crit Care Med* 2000; 28: 3361-3362.
- Weber, M, Grolimund, P, Seiler, RW. 1990. Evaluation of post-traumatic cerebral blood flow velocities by transcranial Doppler ultrasonography. *Neurosurgery*. 27: 106-112.
- Worthley, LIG, Cooper, DJ, Jones, N. 1988. Treatment of resistant intracranial hypertension with hypertonic saline. Report of two cases. *J. Neurosurg.* 68:4878-481.

Meningoencefalomielitis en perros y gatos

Ragnar Franco Schamall, MV, MSc

Profesor Asociado del Instituto Bioethicus - Botucatu - San Pablo.

Profesor Invitado del curso de Posgrado en Clínica Veterinaria de la Pontificia Universidad Católica - Betim - Minas Gerais.

Tesorero de la Sociedad Brasileira de Medicina Veterinaria.

Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Neurología Veterinaria - NEUROLATINVET.

Propietario de la Clínica Veterinaria Petrópolis - Petrópolis - Río de Janeiro - Brasil.

Introducción

La inflamación del sistema nervioso central (SNC), por cualquier causa, es una de las condiciones clínicas más comunes en neurología clínica de pequeños animales. Fenómenos inmunomediados, virus, bacterias, hongos, rickettsias, protozoos y parásitos variados pueden causar una reacción inflamatoria local, regional o generalizada, que determina su clasificación. Las inflamaciones que se limitan a las regiones craneales al foramen magno (intracraneanas) se denominan encefalitis. Las que se ubican hacia caudal, en la médula espinal, son llamadas mielitis. La inflamación de las meninges se denomina meningitis. Cuando se involucran regiones de distintos compartimientos del SNC, para definir las se utilizan nombres compuestos, como encefalomielitis, meningomielitis, meningoencefalomielitis y meningoencefalitis. En los fenómenos puramente locales, se puede describir sólo la inflamación de la parte afectada, por ejemplo, cerebelitis o radiculoneuritis (inflamación de las raíces nerviosas). Para los propósitos de este trabajo, se hará referencia a la inflamación del SNC con el término general de meningoencefalomielitis (MEM).

Etiología

La causa más común de MEM varía según la ubicación geográfica y social en la que el animal vive. En los lugares donde la vacunación de los perros es deficiente o inadecuada, las MEM virales son más habituales, especialmente el moquillo y, en algunos lugares, la rabia. En aquellos sitios en los que la vacunación es adecuada, las MEM inmunomediadas son las más frecuentes. Existen también MEM regionales, como aquellas causadas por parásitos específicos como *Cuterebra* sp, diagnosticadas sólo en aquellos lugares donde se encuentra esta variedad de mosca. En Brasil, en el estado de Río de Janeiro, el moquillo es más común en los barrios con menor renta *per cápita*, mientras que otros tipos de MEM se presentan en

los barrios más ricos. Probablemente, esta distribución se mantiene en el resto del país, con algunas modificaciones. En felinos, la causa más común de MEM es el virus de la peritonitis infecciosa felina (PIF).

Presentación clínica

Los signos clínicos son muy variados, y reflejan el sitio neuroanatómico donde asientan las lesiones, sin ser varias, o donde se encuentra la lesión predominante. Se pueden presentar convulsiones, marcha circular, inclinación cefálica, cambios en el comportamiento, distintos grados de paresia, dolor, etc. En general, los resultados del examen neurológico indican un síndrome multifocal. El dolor paravertebral o meníngeo es un signo clínico frecuente, pero no tanto como podría esperarse. Se presenta raramente en las enfermedades virales y rickettsiales, y más habitualmente en los fenómenos inmunomediados y bacterianos, porque estos son los que alteran las meninges con más frecuencia. Las envolturas meníngeas, junto con las raíces nerviosas y el periostio, son las estructuras capaces de producir sensación de dolor. En relación al curso de la patología, las enfermedades bacterianas son normalmente sobreagudas, mientras que las virales y las inmunomediadas suelen ser subagudas, aunque existen muchas variaciones.

Determinadas razas presentan síndromes específicos, como el Yorkshire terrier, el Pug y el Maltés. Estos síndromes tienen algunos componentes comunes a todas ellas, como el tipo de infiltrado celular, y otras características que son específicas de cada raza, como la localización principal de las lesiones. Varios estudios han demostrado que la infiltración celular sigue un cierto patrón relativamente predecible, por lo que determinados síntomas se pueden anticipar. Sin embargo, estas enfermedades son objeto de estudio y de revisión constante. Se han hecho muchas especulaciones acerca de la etiología, y la información disponible aún debe ser organizada y sistematizada. Las razas pequeñas y medianas son

con frecuencia las más afectadas, pero hemos visto casos aislados en razas de gran tamaño, como el Labrador, Boxer y Basset hound (datos no publicados). Como los casos observados fueron pocos y presentaron cierta variabilidad en la presentación de los signos clínicos y en la evolución, hasta el momento no hemos logrado determinar un patrón.

Un síndrome que se diagnostica con frecuencia es la meningoencefalomielitis granulomatosa (MEG). Esta denominación refleja los cambios histopatológicos aislados y no una etiología específica y, por consiguiente, probablemente será revisada en el futuro.

Diagnóstico

El diagnóstico de las MEM puede hacerse mediante el examen del líquido cefalorraquídeo (LCR), aunque en un pequeño porcentaje de casos no se observan cambios en este fluido. La imagen típica de las MEM inmunomediadas es la hiperproteínorraquia (aumento de los niveles de proteínas en el LCR) y pleocitosis variable, en relación al número y a los tipos celulares aislados (Figuras 1, 2 y 3). Hemos encontrado muestras que contenían desde un leve aumento del número de células hasta un máximo de 4000 células μ l. En el caso

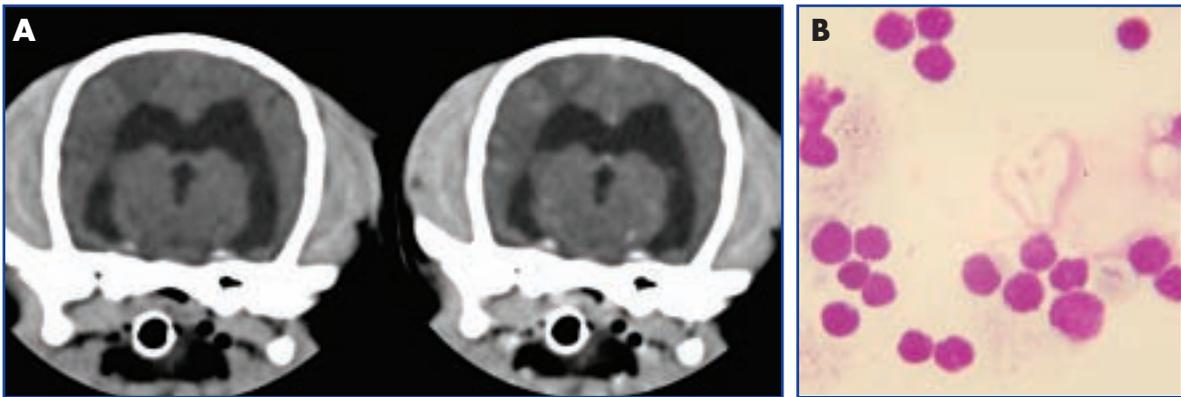


Figura 1: Tomografía computarizada (A) y citología de LCR (B) de un Maltés hembra de 4 años. Se le había diagnosticado meningoencefalomielitis inmunomediada a través del análisis de LCR, luego de presentar los primeros síntomas, a los 18 meses de edad (dolor lumbar y paraparesia con arreflexia patelar bilateral). La citología muestra predominio absoluto de pequeños y grandes linfocitos, con un recuento celular total de 1830 células (colorante tipo Romanowsky, panóptico, aumento de 1000X). También había marcada hiperproteínorraquia. La administración de prednisona y ciclosporina tuvo una buena respuesta. Sin embargo, hubo una evolución crónica y subclínica de la enfermedad, y se inició un síndrome cerebral, con alteraciones del comportamiento y convulsiones tonicoclónicas generalizadas a los 4 años. La tomografía de la izquierda, a nivel del acueducto mesencefálico, muestra ventriculomegalia generalizada y una gran lesión en forma de cuña, hipodensa, en el área parietal izquierda (imagen de la izquierda). Después de la administración del contraste yodado intravenoso, se evidenció captación multifocal, inclusive en el interior de la imagen hipodensa (imagen de la derecha), sugiriendo inflamación multifocal.



Figura 2: Aparición del LCR en el momento de la punción lumbar de un canino Daschund de 4 años, con paraparesia de grado IV e intenso dolor paravertebral. Nótese la apariencia xantocrómica. Abajo, de izquierda a derecha, la parte destinada a evaluación del nivel de proteínas en una tira urinaria: negativo, nivel levemente aumentado (100 mg/dl; muestra de la cisterna magna), y muy aumentado (>500 mg/dl; muestra lumbar). La reacción de Pandy fue positiva (++) en la muestra del centro y fuertemente positiva (+++) en la muestra de la derecha. El tratamiento con prednisona y azatioprina controló el dolor y la progresión de la enfermedad, pero el perro nunca retornó a la normalidad, aunque era capaz de andar con intensa ataxia propioceptiva. Las medicaciones fueron suspendidas después de 8 meses de tratamiento.



Figura 3: El mismo caso de la figura 2, mostrando, de izquierda a derecha: agua para comparación de color, LCR proveniente de la cisterna magna, LCR proveniente de la región lumbar, reactivo de Pandy puro para comparación de negativo, reacción de Pandy de la muestra de la cisterna magna positiva (++) y de la muestra de la región lumbar fuertemente positiva (+++). En esta última, nótese las floculaciones de las proteínas.

de la MEG, el cambio más evidente es la pleocitosis mixta, con presencia de células mononucleares (grandes y pequeñas) y neutrófilos, y ocasionales eosinófilos. El hallazgo de células mononucleares con un gran citoplasma y vacuolas (las denominadas “foamy cells” o células espumosas) orienta fuertemente al diagnóstico de MEG. Es importante destacar que los macrófagos son siempre células anormales en el

LCR. Otras MEM inmunomediadas tienen características de presentación variables, pero en general predominan los linfocitos grandes y pequeños, y los neutrófilos. Ocasionalmente, se encuentra un predominio absoluto de eosinófilos. Estos casos –denominados encefalomiелitis eosinofílicas– responden con rapidez a la utilización de los corticosteroides, sustentando la sospecha de un sustrato inmunológico/alérgico. Lo más importante es una cuidadosa evaluación citológica para identificar posibles células neoplásicas (por sospecha de linfoma; Figura 4), y

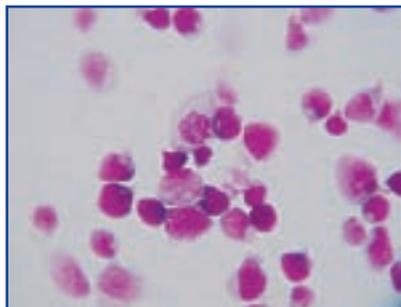


Figura 4: Citología de LCR de un felino con linfoma de sistema nervioso central. El paciente presentaba un síndrome multifocal. El recuento celular total fue de 1640 células/ μ l, reacción de Pandy positiva (+) y proteínas totales de 100 mg/dl. Nó-

tense la figura de mitosis y varios linfoblastos, que representaban la casi totalidad de las células. Colorante de tipo Romanowsky (panóptico), aumento de 1000X.

la presencia de degeneración neutrofilica, que indica un posible componente bacteriano (Figuras 5 y 6). Las proteínas también varían considerablemente, pero la mayoría de las veces se observan niveles superiores a 100 mg/dl, y es frecuente el hallazgo de 500 mg/dl o más. En nuestra práctica, utilizamos una tira de análisis de orina, porque esta metodología es sencilla, rápida, precisa y de bajo costo.

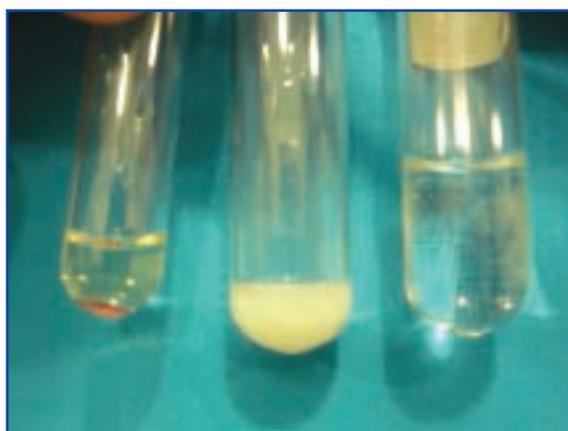


Figura 5: Secuencia de análisis de LCR de un canino macho, Labrador retriever, con antecedentes de dolor paravertebral generalizado durante 3 semanas. En el momento de la toma de la muestra, el animal presentaba un síndrome cerebral y tetraparesia. El recuento celular total fue de 3650 células/ μ l, con predominio absoluto de neutrófilos, muchos de ellos con transformaciones sépticas. No se observaron bacterias. No se realizó cultivo bacteriano, por motivos técnicos. De izquierda a derecha: la muestra centrifugada (véanse el sedimento anaranjado y el sobrenadante xantocrómico), fuerte reacción de Pandy (+++) y agua para comparación de color. El perro respondió rápidamente a altas dosis de enrofloxacin. No encontramos el foco primario.

Las MEM virales por lo general muestran un leve aumento de proteínas –entre 30 y 100 mg/dl– y pleocitosis linfocitaria leve –entre 10 y 50 células/ μ l. En la actualidad, disponemos de una prueba rápida, basada en la técnica de inmunocromatografía, para detectar el antígeno de moquillo, en la que se puede utilizar el LCR como muestra. Nuestra evaluación clínica fue muy favorable, pues se obtuvo información fidedigna sobre la presencia o ausencia del virus en el LCR. Se trata de una prueba muy interesante, ya que no está sujeta a interpretaciones erróneas por la presencia de anticuerpos vacunales, como sucede en la investigación de anticuerpos séricos contra el moquillo. Por otra parte, la posibilidad de utilizarla en el LCR proporciona una evidencia directa e inequívoca de la presencia del virus en el SNC y, por lo tanto, del diagnóstico de la MEM por el virus de moquillo. Esto es muy importante en aquellos lugares donde esta enfermedad es muy frecuente, porque permite confirmarla o descartarla con rapidez. En este último caso, el diagnóstico se dirigirá hacia otras enfermedades con diferentes pronósticos, para establecer el tratamiento correcto. En aquellas zonas donde esta patología no es común, permite desechar rápidamente este importante diagnóstico diferencial.

El diagnóstico de los desórdenes causados por otros agentes no serán tratados en este artículo. Sugerimos la lectura de los libros de texto.

Las complicaciones más observadas durante el procedimiento de recolección del LCR son la hemorragia, por lo usual debido a la inflamación previa de las meninges; la incapacidad para obtener LCR debido a su baja presión; la contaminación de la muestra con sangre; el pequeño tamaño de los pacientes; y en ocasiones, la muerte de origen inexplicable. Creemos que la muerte súbita se debe a la condición general del paciente, asociada a cambios repentinos en la presión intracraneana (PIC). Hemos visto algunos casos de herniación

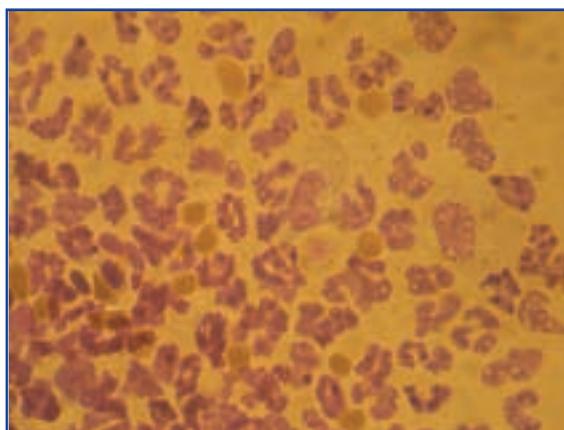


Figura 6: Citología del mismo perro presentado en la figura 5. Nótese el predominio de neutrófilos con alteraciones sépticas, algunos hematíes y algunos macrófagos. Coloración tipo Romanowsky (panóptico), aumento de 1000X.

tentorial y cerebelosa caudal que evolucionó a la muerte, aunque la literatura no es clara con respecto a la tasa de mortalidad vinculada con este procedimiento en los animales pequeños.

Varios estudios recientes en relación a las MEM de etiología desconocida (nomenclatura más aceptada en la actualidad) incluyen casos de perros con diagnóstico exclusivamente clínico, algunos de ellos sin el análisis del LCR. En estos animales, la sintomatología, la anamnesis y la historia clínica se consideraron suficientes para establecer el diagnóstico. En algunos casos, no es posible reunir suficiente cantidad de información como para alcanzar un diagnóstico de laboratorio incuestionable de la MEM, por lo que se establece un diagnóstico presuntivo que se confirmará o no de acuerdo con la respuesta terapéutica (Figura 7).

Tratamiento

El tratamiento de las MEM inflamatorias inmunomediadas se basa en la inmunosupresión agresiva. Preferentemente, este objetivo debe alcanzarse con el uso intensivo de corticosteroides.

En general, logramos un buen resultado en el corto plazo. Sin embargo, muchos pacientes necesitan de la asociación con otros medicamentos. Hemos tenido éxito con el uso de la ciclosporina y la azatioprina. La literatura científica informa buenos resultados con el uso del arabinósido de citosina, pero no tenemos experiencia con la utilización de esta sustancia. Hemos tenido algunos resultados con el uso de ciclofosfamida, clorambucilo y lomustina, pero limitados o con demasiados efectos colaterales. Los niveles laboratoriales de ciclosporina deben ser monitorizados, debido al hecho de que sus variaciones son por demás importantes y no se pueden predecir. La azatioprina puede causar depresión de la médula ósea y trastornos gastrointestinales, pero no hemos observado estos efectos en nuestros pacientes. El mayor problema es que, debido a su presentación

única en comprimidos de 50 mg, su empleo es poco práctico en animales muy pequeños. Para este tipo de pacientes preferimos la ciclosporina, aunque necesita algunos días para iniciar su efecto, es muy costosa y no produce un efecto clínico en todos los casos.

En un único trabajo publicado, la leflunomida mostró gran eficacia en el tratamiento de los desórdenes inmunomediados en el perro. Nosotros la hemos utilizado en un Bulldog francés con meningomielitis crónica que no respondía a la ciclosporina ni a la azatioprina, y sólo lo hacía a dosis altas de prednisona. La introducción de la leflunomida en sustitución de la ciclosporina y la azatioprina mostró un excelente control de los síntomas, y una buena reducción de la dosis de prednisona. El fármaco es costoso, pero muy efectivo (véanse los datos completos de este artículo en Lecturas recomendadas).

Sin embargo, debemos tener en cuenta que los corticosteroides son la herramienta más importante en el tratamiento de los pacientes con desórdenes inmunomediados. Normalmente, hablamos de la asociación de estos fármacos y otras sustancias. El tratamiento sin los corticos-

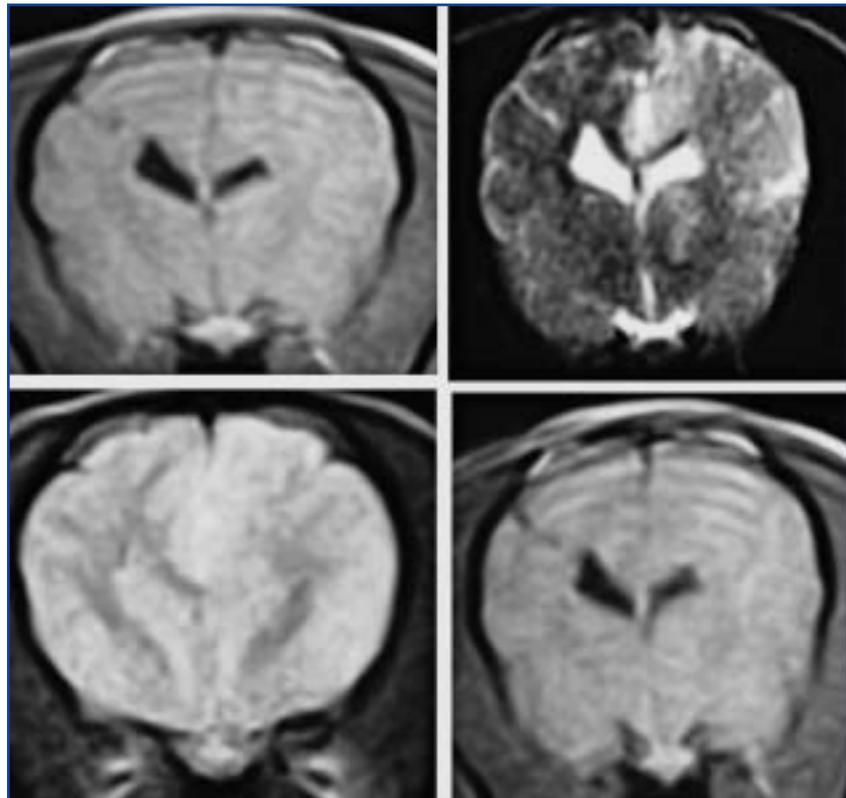


Figura 7: Resonancia magnética de encéfalo, a nivel del tercer ventrículo, de un canino macho, Maltés, de 6 años, con síndrome cerebral grave. De izquierda a derecha, de arriba hacia abajo: T1, T2, FLAIR y T1 con contraste. Nótese la gran lesión temporoparietal izquierda, con leve efecto de masa disminuyendo la luz del ventrículo lateral izquierdo, y desvío de la línea media hacia el lado derecho. La lesión no capta el medio de contraste y no es edematosa, lo que sugiere inflamación grave y extensa. El análisis de los otros cortes mostró que casi todo el hemisferio izquierdo se encontraba alterado. El perro murió después de 1 semana de tratamiento. La necropsia no fue permitida. El análisis de LCR no fue realizado debido al estado clínico del paciente. Aunque no sea posible establecer un diagnóstico de certeza en estas condiciones, las imágenes y la historia clínica del paciente sugieren fuertemente una causa inflamatoria, posiblemente inmunomediada.

teroides, en general, es aplicable sólo en casos seleccionados.

El objetivo de la terapia combinada es reducir al mínimo el uso de corticosteroides, debido a sus efectos colaterales a largo plazo: la obesidad; la susceptibilidad a las infecciones (sobre todo en la piel y el tracto urinario); los cambios en el pelo; poliuria y polidipsia; la reducción de la masa muscular y esquelética; y los cambios en el hígado. No hay ninguna fórmula preestablecida. Cada caso es único. Sin embargo, algunas directrices son importantes:

- Comenzar siempre con altas dosis de corticosteroides.
- Una vez que los signos clínicos se muestren en remisión, iniciar la reducción de la dosis lentamente buscando la dosis mínima efectiva.
- Si hay recurrencia de los síntomas, debe asociarse una segunda sustancia.
- Intentar nuevamente una reducción de la dosis.

Una vez alcanzada una dosis razonable de corticosteroides (normalmente 0,25-0,5 mg/kg de prednisona, administrada en días alternos), la terapia se sostiene durante al menos 1 año.

El tratamiento de los desórdenes causados por otros agentes no serán estudiados en este artículo. Sugerimos la lectura de los libros de texto.

Pronóstico

Respecto al pronóstico de las MEM, en términos generales, y sin tener en cuenta las peculiaridades de cada raza, se puede afirmar que aproximadamente un tercio de los animales se curan, un tercio de los pacientes se mantienen libres de enfermedad durante un tiempo variable y, eventualmente, mueren debido a una o varias recurrencias, y un tercio muere sin responder en forma adecuada a la medicación. Esto es lo que hemos observado en nuestra práctica, pero no tenemos estadísticas precisas sobre el tema. Presumimos que estas tendencias se modificarán en lo inmediato, una vez que nuestros conocimientos y protocolos terapéuticos evolucionen.

Es probable que, en el futuro, estas enfermedades se subclasifiquen en base al perfeccionamiento de la comprensión de su fisiopatología. De este modo, tal vez podamos entender por qué existe esta variabilidad en la respuesta terapéutica y en el pronóstico.

De cualquier manera, los importantes avances realizados en los últimos 10 años en el diagnóstico y el tratamiento de este grupo de enferme-

dades han permitido pasar de un pronóstico malo, casi uniformemente mortal, a un pronóstico reservado, con una tasa de supervivencia superior al 50% de los casos.

Lecturas recomendadas

Artículos de revisión

- Adamo, PF, Adams, WM, Steinberg, H. 2007. Granulomatous eningoencephalomyelitis in dogs. *Compend Contin Educ Vet.* 29(11):678-90. Review
- Gregory, CR, Stewart, A, Sturges, B, et al. 1998. Leflunomide effectively treats naturally occurring immune-mediated and inflammatory diseases of dogs that are unresponsive to conventional therapy. *Transplant Proc.* 30(8): 4143-8.
- Higginbotham, MJ, Kent, M, Glass, EN. 2007. Noninfectious inflammatory central nervous system diseases in dogs. *Compend. Contin. Educ. Vet.* 29(8):488-97; quiz 497, 501. Review.
- Muñana, KR. 1996. Encephalitis and meningitis. *Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract.* 26(4):857-74. Review
- Vandeveldt, M. 1980. Primary reticulosis of the central nervous system. *Vet Clin North. Am. Small Anim. Pract.* 10(1):57-63. Review
- Williams, JH, Köster, LS, Naidoo, V, et al. 2008. Review of idiopathic eosinophilic meningitis in dogs and cats, with a detailed description of two recent cases in dogs. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 79(4):194-204. Review.

Artículos relacionados

- Adamo, FP, O'Brien, RT. 2004. Use of cyclosporine to treat granulomatous meningoencephalitis in three dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 15;225(8):1211-6.
- Bailey, CS, Higgins, RJ. 1986. Characteristics of cerebrospinal fluid associated with canine granulomatous meningoencephalomyelitis: a retrospective study. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 188(4):418-21.
- Coates, JR, Barone, G, Dewey, CW, et al. 2007. Procarbazine as adjunctive therapy for treatment of dogs with presumptive antemortem diagnosis of granulomatous meningoencephalomyelitis: 21 cases (1998-2004). *J. Vet. Intern. Med.* 21(1):100-6.
- Gnirs, K. 2006. Ciclosporin treatment of suspected granulomatous meningoencephalomyelitis in three dogs. *J. Small Anim. Pract.* 47(4):201-6.
- Kitagawa, M, Okada, M, Watari, T, Sato, T, Kanayama, K, Sakai, T. 2009. Ocular granulomatous meningoencephalomyelitis in a dog: magnetic resonance images and clinical findings. *J. Vet. Med. Sci.* 71(2):233-7.
- Sarfaty, D, Carrillo, JM, Greenlee, PG. 1986. Differential diagnosis of granulomatous meningoencephalomyelitis, distemper, and suppurative meningoencephalitis in the dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 188(4):387-92.
- Schwab, S, Herden, C, Seeliger, F, et al. 2007. Non-suppurative meningoencephalitis of unknown origin in cats and dogs: an immunohistochemical study. *J. Comp. Pathol.* 136(2-3):96-110.
- Suzuki, M, Uchida, K, Morozumi, M, et al. 2003. A comparative pathological study on canine necrotizing meningoencephalitis and granulomatous meningoencephalomyelitis. *J. Vet. Med. Sci.* 65(11):1233-9.
- Zarfoss, M, Schatzberg, S, Venator, K, et al. 2006. Combined cytosine arabinoside and prednisone therapy for meningoencephalitis of unknown aetiology in 10 dogs. *J. Small Anim. Pract.* 47(10):588-95.

Diagnóstico de la encefalitis necrotizante del perro Pug por resonancia magnética nuclear. Experiencia en Argentina.

Daniel Farfallini, MV, UBA

Especialista en Tomografía Computada y Resonancia Magnética. Ex Integrante del Servicio de Tomografía Computada del Hospital Escuela de la Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires. Miembro Fundador y Secretario de la Asociación Argentina de Neurología Veterinaria – NEUROVET Argentina. Miembro de la Asociación Latinoamericana de Neurología Veterinaria - NEUROLATINVET. Integrante de los Servicios de Tomografía Computada y Resonancia Magnética del Centro Maipú de Diagnóstico por Imágenes y del Hospital Posadas, Argentina.

Introducción

El Pug o Carlino tiene su origen en Oriente, concretamente en China, aproximadamente en el año 700 aC. No se conocen con certeza las razas que lo originaron. Desde un principio, fue un perro destinado a la caza, pero posteriormente fue entrenado como perro de compañía, y era un obsequio común como muestra de aprecio entre los miembros de la corte.

Existen varias teorías en cuanto al origen de la palabra Pug. La de mayor aceptación se asocia con el término *pugnus*, del latín puño, por la supuesta similitud de la cabeza con un puño cerrado. El nombre de Carlino, que se le da en España y en algunos lugares de Europa, es más reciente y se debe a un actor, Carlin Bertinazzi, que finalizaba su monólogo con una máscara negra que recordaba la cara de un Pug.

La raza fue introducida en Europa cuando los holandeses comenzaron a comerciar con China, y en pocos años se hizo popular entre los miembros de la nobleza. Cuenta una leyenda que, estando en guerra contra los españoles, el príncipe de Orange, William el silencioso, salvó su vida al ser alertado sobre la presencia cercana de atacantes que planeaban asesinarlo por su perro Pug “Pompey”, mientras dormía.

La encefalitis necrotizante del Pug (ENP) es una forma de encefalitis no supurativa que afecta principalmente a perros de esta raza, pero se puede observar también en el Maltés y Yorkshire. En la Argentina, he observado imágenes de resonancia magnética nuclear (RMN) de encéfalo con lesiones similares a las que describiremos más adelante en perros de raza Labrador con signos de encefalitis.

Desde el punto de vista histopatológico, la ENP se caracteriza por una meningoencefalitis necrotizante no supurativa, visualizándose algunas zonas de necrosis sin inflamación, lo que podría sugerir que la necrosis sea la lesión primaria. Las alteraciones se encuentran casi exclusivamente en el parénquima cerebral, hecho que se

corroborra en las imágenes que describiremos más adelante. Entre los hallazgos de necropsia, se han encontrado elementos que hacen sospechar la presencia de un agente infeccioso no identificado, probablemente un virus, que desencadena una respuesta inmunológica en estos pacientes predispuestos desde el punto de vista genético. Las lesiones suelen ser parenquimatosas difusas y no tienden a formar masas, a diferencia de la MEG (meningoencefalitis granulomatosa), que suele afectar varias razas y, según los hallazgos de necropsia, no presenta evidencia de agentes infecciosos.

La etiología de la ENP es, en la actualidad, desconocida. La predisposición racial y la repetición de la afección entre pacientes emparentados sugieren un componente genético hereditario.

La edad de presentación es entre los 6 meses y 8 años, aunque existe mayor predisposición en los perros jóvenes.

La afección puede cursar en forma aguda (que suele ser más común) o crónica. La presentación clínica consiste en la presencia de convulsiones, marcha circular, ataxia, pérdida de la visión, dolor cervical y conductas anormales. En la forma aguda el cuadro progresa en 1-2 semanas hasta el coma. En la forma crónica, se observan convulsiones recurrentes a lo largo de 4-6 semanas, y se manifiestan signos de afección aguda en la etapa final de la evolución.¹

Las determinaciones de laboratorio no muestran cambios hematológicos que permitan orientar el diagnóstico. El análisis del LCR puede brindar algunos indicios. En un estudio realizado por Cordly y Holliday sobre muestras tomadas en 12 pacientes con ENP, en la mayoría de los casos se observó una pleocitosis linfocítica de grado variable, con marcado aumento de los linfocitos y las proteínas totales.²

La ENP es una enfermedad progresiva, y hasta el momento no se conoce para ella una terapia específica que sea efectiva. Se utilizan drogas inmunosupresoras como prednisolona (1-2 mg/kg/día) o azatioprina, que generalmente re-

trasan el curso de la enfermedad, pero no cambian su desenlace.

Materiales y método

Para el estudio de diagnóstico por imágenes de las lesiones que produce esta enfermedad, y para tratar de estandarizarlas, se compararon 5 animales de raza Pug, que fueron estudiados por RMN. Cuatro de ellos presentaban signos clínicos que sugerían la presencia de ENP (un cachorro de 6 meses y 3 individuos adultos entre 2 y 8 años). Se realizó un estudio de cerebro bajo los mismos parámetros a un individuo de la misma raza, asintomático, para obtener parámetros comparativos con la misma conformación anatómica.

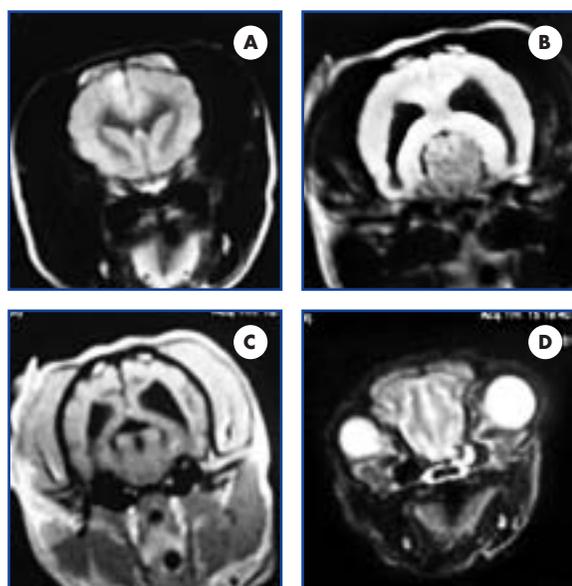


Figura 1: (A, B, C y D) Imágenes correspondientes a un Pug hembra de 8 años, asintomático. Si bien observamos hidrocefalia, que es un hallazgo común en braquicéfalos y condrodistróficos, no se distinguen las lesiones inflamatorias características de la ENP.

Todos los animales con signos clínicos concuerrieron el día del estudio tras la presentación de cuadros agudos, que incluían depresión, marcha circular, ataxia, ceguera de origen central y convulsiones. La evolución de los cuadros, en todos los casos, fue progresiva, con rápido deterioro y sin respuesta al tratamiento.

Se aplicó en todos los animales el mismo protocolo anestésico, consistente en atropina-xilacina-midazolam-yohimbina, a las dosis indicadas según combinaciones y peso.

El estudio se llevó a cabo en un resonador abierto marca Siemens modelo Open, con un campo de 0.2 tesla y gradientes de 150 mt/m. Se utilizó una bobina denominada Small Joint, que se adaptó bien al volumen del cráneo de los pacientes estudiados.

En todos los casos, el examen se inició con una secuencia T2 en plano coronal, una secuencia de

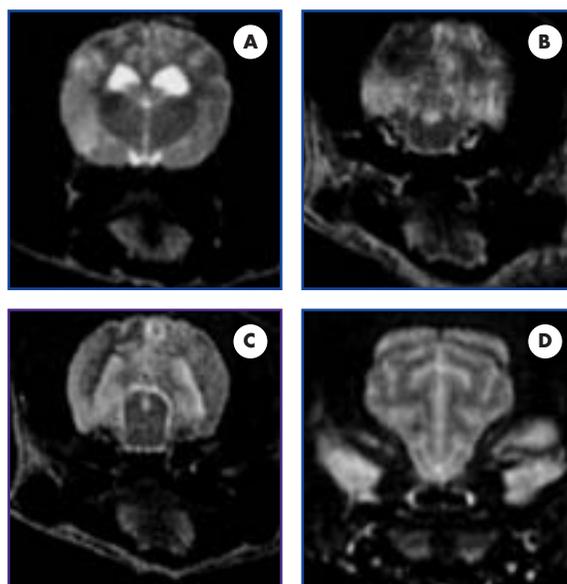


Figura 2: Imágenes correspondientes a exploraciones en plano coronal en secuencia T2. La primera imagen (A) presenta, en el área temporal derecha, una amplia franja hiperintensa que acompaña a la corteza, correspondiente a una secuela de lesión necrotizante. Nótese que no hay efecto de masa que modifique la línea media o el sistema ventricular. Esto indica que no se trata de una lesión ocupante de espacio, sino de un proceso parenquimatoso difuso. La segunda imagen (B) corresponde a una incidencia coronal en fosa posterior, en la que se observan lesiones difusas de señal hiperintensa en las regiones occipitales del cerebro. El cerebelo no se encuentra afectado. La tercera imagen (C), a nivel del tronco encefálico muestra alteraciones en ambas regiones temporales y en la zona parietal izquierda. El cerebelo está intacto. En la última imagen (D) se aprecian las regiones frontales sin alteraciones.

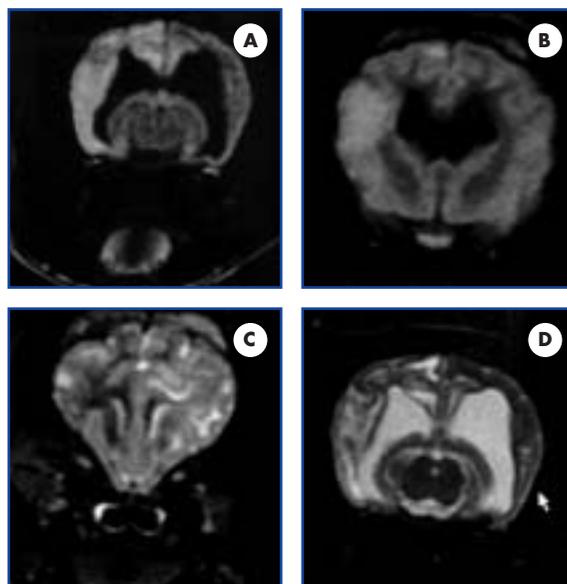


Figura 3: Las dos primeras imágenes (A y B), corresponden a secuencias de FLAIR en plano coronal, donde se aprecia un proceso activo a nivel de las regiones temporal y temporoparietal derecha, caracterizado por áreas hiperintensas difusas en todo el parénquima cerebral. El ventrículo lateral derecho aparece de menor volumen pero no por un efecto restrictivo o de masa, sino probablemente por una asimetría previa, dado que si prestamos atención, los espacios subaracnoideos de la corteza se encuentran respetados. La tercera imagen (C) corresponde a una secuencia T2 en plano coronal. Se visualiza una lesión frontal derecha hipointensa que altera la estructura (compárese con la región frontal izquierda). La última imagen (D) corresponde también a una secuencia T2. Se aprecia una extensa lesión hiperintensa del área temporal derecha. Hay además una severa hidrocefalia asimétrica que, como ya mencionamos, no se asocia necesariamente a esta enfermedad, sino a la raza que estamos estudiando.

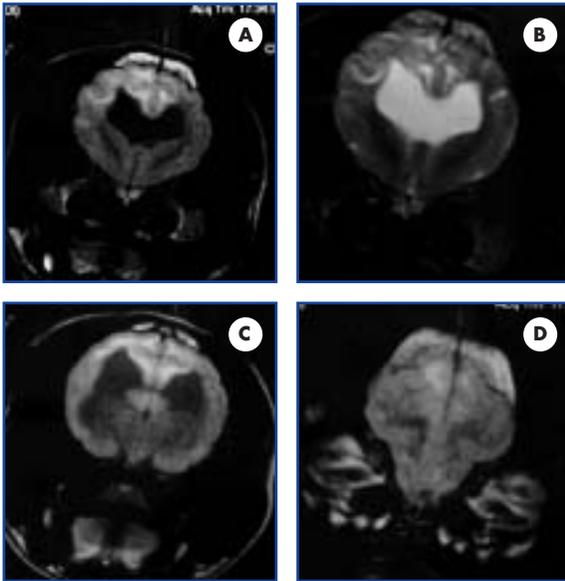


Figura 4: La primera imagen de la serie (A), corresponde a un plano coronal en secuencia de FLAIR. Se observa un proceso inflamatorio difuso probablemente activo a nivel frontal bilateral. Esta lesión se manifiesta como un área hiperintensa. La segunda imagen (B) corresponde a una secuencia T2 coronal, donde además del proceso frontoparietal bilateral, se observa una lesión secuelar en la región temporal derecha. La tercera foto (C) es nuevamente una secuencia de FLAIR pero a nivel temporal, donde se observan áreas hiperintensas en las regiones temporal derecha y temporoparietal bilateral. La última imagen (D) corresponde a una secuencia T1 con gadolinio, donde se observan áreas de refuerzo activo a nivel frontal bilateral.

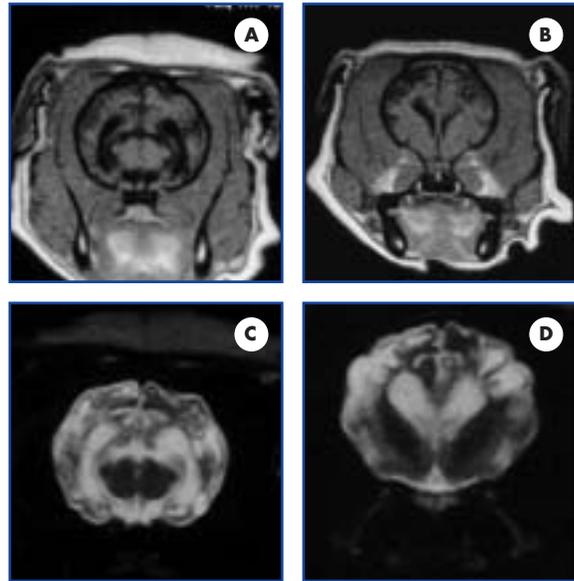


Figura 5: Las dos primeras imágenes de la serie (A y B) corresponden a una secuencia T1 con gadolinio. Observamos áreas de señal hipointensa en la región temporoparietal bilateral y a nivel frontal bilateral, bien delimitadas, que no refuerzan con la aplicación de la sustancia de contraste paramagnética intravenosa, y corresponden a lesiones secuelares no activas. Las dos imágenes siguientes (C y D) corresponden a cortes coronales en secuencia T2. Se observan áreas hiperintensas en la región temporoparietal bilateral. Nótese que como constante se afectan sólo los hemisferios cerebrales, y no hay efecto de masa que modifique la línea media o el sistema ventricular. En este caso, a diferencia de los anteriores, encontramos también afección en el hemisferio cerebral izquierdo.

FLAIR en el mismo plano, y dos secuencias T1, también en plano coronal, la primera sola y la segunda con gadolinio. En los casos en los que el paciente se mantuvo estable durante el procedimiento, se completó el estudio con una secuencia T1 con gadolinio en plano sagital.

Resultados

El primer hallazgo, que coincide con lo expuesto en la bibliografía consultada, es la localización de todas las lesiones sobre los hemisferios cerebrales.³ No se observaron alteraciones en el cerebelo ni en el tronco encefálico, lo que constituye otro punto distintivo respecto a la MEG, la cual puede generar lesiones granulomatosas a nivel del tronco encefálico, el cerebelo y la médula cervical. Las alteraciones anatómicas halladas consisten en imágenes hiperintensas en secuencia T2, e hiperintensas también en secuencia de FLAIR, distribuidas en las regiones frontal, temporal y occipital del cerebro. En 3 de los casos las lesiones predominaban en el hemisferio cerebral derecho.

Las áreas hiperintensas corresponden a distintos momentos evolutivos del mismo tipo de lesión. Algunas de ellas corresponden a zonas de necro-

sis secuelar sin lesión activa, mientras que otras presentan signos de inflamación en pleno desarrollo. La presencia de áreas inflamatorias difusas, una de las características de la enfermedad, se distingue claramente en las imágenes obtenidas por RMN.

Es importante destacar que, en un mismo paciente, puede coexistir daño cerebral con distinto grado de evolución (lesión activa y lesión secuelar) en diferentes áreas cerebrales. Este evento no puede distinguirse con las secuencias T2, pero sí con las secuencias FLAIR, en las cuales los focos activos muestran una señal distinta.

Las imágenes ponderadas en secuencia T1 con gadolinio nos permitieron observar áreas hipointensas en las zonas donde el proceso es secuelar, y áreas



hipointensas con un muy leve refuerzo de señal periférico (hiperintenso) en aquellos lugares donde el proceso de la encefalitis necrotizante se encontraba activo. En algunos casos, las lesiones secuelas inactivas generaron retracción de los tejidos vecinos.

Es muy importante resaltar que en ninguno de los estudios se observó efecto de masa que generase desvíos de la línea media o colapso del sistema ventricular, porque no se encontró la presencia de una lesión ocupante de espacio. Esta es una característica distintiva de la ENP.

Conclusiones

En los 4 Pug estudiados se encontraron lesiones cerebrales características de procesos inflamatorios no supurativos difusos, coincidiendo la ubicación de las lesiones con el diagnóstico neuroanatómico, realizado en base a los signos clínicos que presentaron los pacientes.

En todos los casos, y la evolución de la enfermedad fue progresiva, a pesar de la medicación inmunosupresora administrada, que sólo produjo un retraso en el desarrollo de los signos clínicos, el desenlace final fue el deceso del paciente.

La comparación de los cuadros clínicos evaluados, incluyendo la raza y los hallazgos de lesiones similares a través de la RMN, nos permite considerar las imágenes descritas como patognomónicas de la encefalitis necrotizante del Pug.

Referencias bibliográficas

1. Holliday, TA. Comunicación personal. University of California, California, EE.UU 1990.
2. Cordy, DR, Holliday, TA. 1989. Necrotizing meningoencefalitis of de Pug. *Vet. Pathol.* 26(3):191-194
3. Kirk RW, Bonagura JD. 1996. *Terapia veterinaria en pequeños animales*. Interamericana-McGraw-Hill, Ohio, EE.UU. pp 1117-1118.

Otras lecturas recomendadas

- Gavin PR, Bagley RS. 2009. *Practical Small Animal MRI*. Wiley & Blackwell, Iowa EE.UU.
- Levine, JM, Fosgate GT, Porter B, Schatzberg, SJ, Greer, K. 2008. Epidemiology of Necrotizing Meningoencephalitis in Pug Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 22(4):961-968 publicado on line.
- Pellegrino, FC, Suraniti, A, Garibaldi, L. 2005. *Neurología para la práctica clínica*. Inter-Médica, Buenos Aires, Argentina. pp 335-337.

Comentario: análisis genéticos en caninos

Graciela Marrube, MV, PhD
Docente Auxiliar, Área Genética.
Facultad de Ciencias Veterinarias, UBA.

La genética molecular canina se ha estudiado intensamente durante los últimos años. Las estrategias del mapeo genético de asociación o del gen candidato llevaron a la identificación de numerosas mutaciones causantes de enfermedades en el perro y al desarrollo de las primeras pruebas de ADN en animales de raza pura. El genoma canino fue secuenciado en su totalidad en el año 2004 con el objetivo de identificar un gran número de marcadores de polimorfismos de nucleótido simple (SNP) que pudieran usarse para mapear las enfermedades hereditarias del perro.¹ Se han desarrollado varios microarreglos de ADN en relación a diversas enfermedades que han permitido confirmar genes candidatos y mutaciones puntuales en ellos.² En la actualidad, se encuentran descritas 500 enfermedades de origen hereditario en los perros de razas puras, y se han identificado las mutaciones responsables en 77 de estas patologías.³

Entre las enfermedades neurológicas de origen genético cuya mutación se conoce se encuentran: epilepsia (tipo Lafora), que se produce por una repetición en tandem de 12 pares de bases en el gen *NHLRC1* (malin) en el Dachshund miniatura de pelo duro;⁴ tremor generalizado debido a una mutación sin sentido en el gen *PLP1* (proteolipid proteína 1) en el Springer spaniel inglés;⁵ narcolepsia debida a una inserción intrónica SINE en el gen *HCRTR2* (Hypocretin [orexin] receptor 2) en el Dachshund;⁶ lipofuscinosis ceroid neuronal debida a una deleción de 14 pares de bases en la región codificante del gen *CLN8* (ceroid-lipofuscinosis neuronal 8) en el Setter inglés;⁷ mielopatía degenerativa debida a una mutación de sentido erróneo en el gen *SOD1* (superoxide dismutase 1) en el Corgi galés de Pembroke, el Boxer, el Ridgeback rodesiano, el Ovejero alemán y el Chesapeake bay retriever.⁸

La estructura genética de las poblaciones caninas presenta una ventaja para el estudio de las enfermedades hereditarias. La mayoría de las razas caninas se formaron con un número pequeño de perros reproductores. La variación genética disminuyó a través del proceso de deriva genética en la que los cromosomas de determinados fundadores

se hicieron comunes, mientras que otros se perdieron por azar. De esta forma, la cría endogámica de individuos con los caracteres deseados para establecer y mantener el estándar racial, asociada a la deriva génica y al efecto fundador, produjo la fijación de alelos dentro de cada raza.

Las pruebas genéticas basadas en el ADN muestran ventajas sobre otro tipo de pruebas. Fundamentalmente, son más económicas, rápidas y sensibles. La muestra puede ser sangre, hisopado bucal o pelo. Las pruebas de ADN, al identificar las mutaciones causales de las diferentes patologías, permiten establecer un diagnóstico certero del genotipo del individuo (portador, enfermo, libre). Dentro de una raza, la mutación causante del desorden es idéntica por descendencia, es decir que la mutación es la misma porque todos los perros afectados son descendientes de un individuo que originalmente tuvo esa mutación (efecto fundador). Sin embargo, puede haber diferentes mutaciones en el mismo gen que pueden causar la misma enfermedad (heterogeneidad alélica). Este es un fenómeno muy común en diferentes razas de perros, hecho por el cual, en caninos, las pruebas de ADN para una determinada patología son específicas de raza. La Universidad de Missouri, EE.UU., ha desarrollado diferentes pruebas de ADN para patologías neurológicas de origen hereditario: encefalopatía neonatal del Caniche estándar, lipofuscinosis ceroid neuronal en el Bulldog americano y mielopatía degenerativa en el Corgi galés de Pembroke, el Boxer, el Ridgeback rodesiano, el Ovejero alemán y el Chesapeake bay retriever.¹

En el caso de las enfermedades mendelianas simples, las nuevas pruebas de ADN permiten identificar a los individuos portadores y poner en práctica planes de cría selectiva. Estas pruebas son útiles para reducir la frecuencia de los alelos deletéreos de una población. La información genética será beneficiosa para evitar las combinaciones de apareamientos que producen descendencia afectada. Sin embargo, debe tenerse presente que los apareamientos selectivos, cuando el número de reproductores es reducido, pueden aumentar la

frecuencia de otros genes deletéreos; es decir, que erradicaría la enfermedad objeto de las pruebas, pero aumentaría la proporción de los individuos de la raza que portarían otras mutaciones nocivas. Para las patologías hereditarias complejas, como displasia de cadera, epilepsia, enfermedades cardíacas y autoinmunes, se hace más difícil la determinación de los genes implicados y, por lo tanto, no hay pruebas de ADN disponibles aún.

El progreso científico que se ha logrado al caracterizar las enfermedades caninas a nivel molecular, ha aumentado el interés en este especie para su uso como modelo biomédico de las enfermedades humanas equivalentes y de la terapia génica correspondiente.

Referencias bibliográficas

1. Lindblad-Toh, K. et al. 2005. Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature*. 438: 803-819.
2. Burton-Wurster, N.I., Mateescu, R.G., Todhunter, R.J. Clements, K.M., Sun, Q., Scarpino, V., Lust, G. 2005. Genes in canine articular cartilage that respond to mechanical injury: gene expression studies with Affymetrix Canine GeneChip. *J. of Heredity*, 96 (7): 821 - 828.
3. Inherited Diseases in Dogs (IDID www.vet.cam.ac.uk) Online Mendelian Inheritance of Animals (OMIA www.omia.org.au). Orthopedic Foundation for Animals (OFA www.offa.org).
4. Lohi, H. et al. 2005. Expanded repeat in canine epilepsy. *Science* 307, 81.
5. Nadon, N.L., Duncan, I.D., Hudson, L.D. 1990. A point mutation in the proteolipid protein gene of the shaking pup interrupts oligodendrocyte development. *Development* 110, 529-537.
6. Lin et al. 1999. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 98, 365-376.
7. Katz, M.L. et al. 2005. A mutation in the CLN8 gene in English setter dogs with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 327. 541-547.
8. Awano, T. et al. 2009. Genome wide association analysis reveals a *SOD1* mutation in canine degenerative myelopathy that resembles amyotrophic lateral sclerosis. *PNAS*. 106, 8: 2794-2799.

El Análisis de Asociación Genómica revela que una mutación a nivel de *SOD1* en la mielopatía degenerativa canina es semejante a la esclerosis lateral amiotrófica

Tomoyuki Awano^a, Gary S. Johnson^{a,l}, Claire M. Wade^b, Martin L. Katza^d, Gayle C. Johnson^a, Jeremy F. Taylor^e, Michele Perloski^b, Tara Biagi^b, Izabella Baranowska^f, Sam Long^g, Philip A. March^h, Natasha J. Olbyⁱ, G. Diane Sheltonⁱ, Shahnawaz Khan^a, Dennis P. O'Brien^k, Kerstin Lindblad-Toh^{b,l}, Joan R. Coates^k

Departments of ^aVeterinary Pathobiology and ^bVeterinary Medicine and Surgery, ^dMason Eye Institute, and ^eDivision of Animal Sciences, University of Missouri, Columbia MO 65211; ^bBroad Institute of Harvard and Massachusetts Institute of Technology, 7 Cambridge Center, Cambridge MA 02141; ^cCenter for Human Genetic Research, Massachusetts General Hospital, 185 Cambridge Street, Boston MA 02114; ^dDepartment of Animal Breeding and Genetics, Swedish University of Agricultural Sciences, Biomedical Center, Box 597, SE-751 24 Uppsala, Sweden; ^eSection of Neurology and Neurosurgery, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA 19104; ^fDepartment of Clinical Sciences, Tufts University, North Grafton, MA 01536; ^gDepartment of Clinical Sciences, North Carolina State University, Raleigh, NC 27606; ^hDepartment of Pathology, University of California at San Diego, La Jolla, CA 92093; and ⁱDepartment of Medical Biochemistry and Microbiology, Uppsala University, Box 597, 751 24 Uppsala, Sweden.

Communicated by James E. Womack, Texas A&M

Este artículo contiene información adicional online en: <http://www.pnas.org/cgi/content/full/0812297106/DCSupplemental>

Publicado online 02-02-2009, doi:10.1073/pnas.0812297106

En papel: PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America) 24-02-2009.106(8):2794-2799

Traducido por María Elena Martínez, MV*

*Especialista en Cirugía de Pequeños Animales. UBA. Docente de la Carrera de Especialidad en Cirugía de Pequeños Animales, UBA. Miembro Fundador y Vocal de la Asociación de Neurología Veterinaria Argentina - NEUROVET. Miembro de NEUROLATINVET. emcirugiaveterinaria@gmail.com

Resumen

La mielopatía degenerativa canina (MD) es una enfermedad neurodegenerativa fatal que se presenta en varias razas caninas. Habitualmente, su inicio se caracteriza por signos progresivos de neurona motora superior (NMS) y ataxia propioceptiva generalizada en los miembros pelvianos, y se presenta a partir de los 8 años de edad. Si la eutanasia es postergada, los signos clínicos progresan causando una tetraparesia flácida y otros signos de neurona motora inferior (NMI). Se utilizaron muestras de ADN de 38 Corgi galés de Pembroke con MD y 17 controles clínicamente normales para realizar un mapeo de asociación genómica, que produjo las asociaciones más fuertes con marcadores sobre CFA31 en una región que contiene el gen canino superóxido dismutasa (*SOD1*). Este gen fue considerado un candidato regional debido a que, en humanos, la mutación del *SOD1* puede causar esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad neurodegenerativa de presentación en adultos que involucra las motoneuronas inferior y superior, causando parálisis fatal. La reselección del *SOD1* en perros normales y enfermos reveló una transición de G a A, que da como resultado la mutación de sentido erróneo E40K. La homocigosis para el alelo A fue asociada a la MD en 5 razas: Corgi galés de Pembroke,

Boxer, Ridgeback rodesiano, Ovejero alemán y Chesapeake bay retriever. El examen microscópico de la médula espinal de los caninos afectados revela pérdida de mielina y daño axonal con afectación de la sustancia blanca del cordón lateral, e inclusiones citoplasmáticas que se unen a los anticuerpos anti-superóxido dismutasa. Estas inclusiones son similares a aquellas observadas en cortes medulares de los pacientes con ELA y mutación en *SOD1*. Nuestros hallazgos identifican a la MD canina como el primer modelo espontáneo para ELA.

Introducción

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es un término que hace referencia a un grupo heterogéneo de enfermedades del adulto que ha sido descrito en Medicina Humana. Es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta las motoneuronas superior e inferior y causa debilidad progresiva y atrofia muscular, finalizando en parálisis y muerte. Aproximadamente un 5-10% de los casos son familiares, el resto parecen ser esporádicos.¹⁻³ La mutación en *SOD1* se relaciona en menos del 20% de los casos familiares y en el 1-5% de los casos esporádicos;¹⁻⁴ se identificaron más de 120 mutaciones diferentes en *SOD1* en pacientes con ELA (<http://alsod.iop.kcl.ac.uk/Ls/index.aspx>).

El conocimiento de los mecanismos que llevan al desarrollo de la ELA se ha visto dificultado por la escasez de material biológico de los individuos afectados en los estadios tempranos de la enfermedad.⁵ En nuestro conocimiento, no hay reportes previos de modelos espontáneos de ELA en animales. Los trabajos de investigación se han basado en roedores transgénicos que expresan el *SOD1* mutante humano (*hSOD1^m*), que produce una enfermedad de motoneurona que recuerda algunas características de la ELA.⁵⁻⁷ En contraste, ratones knock out nulicigotas *SOD1* desarrollan normalmente,⁸ lo que sugiere que la neurodegeneración, tanto en *hSOD1^m* como en ELA, se produce debido a un acumulo tóxico funcional.^{1,5-8} No obstante, la naturaleza de la toxina no está clara, aunque numerosos experimentos sugieren que la neurodegeneración ocurre por cambios conformacionales en la proteína *SOD1* mutante que alteran su actividad biológica y/o promueven la formación de agregados intracelulares de *SOD1*.^{1,4,9,10}

La MD es conocida desde hace más de 35 años como una enfermedad de aparición espontánea, que se manifiesta como un desorden medular en los caninos adultos.¹¹ Cuando se presenta hiporreflexia y existe evidencia de alteración de las raíces nerviosas de los miembros pelvianos, la enfermedad se denomina radiculomielopatía crónica.¹² Inicialmente, se creía que era específica del Ovejero alemán, y fue llamada mielopatía degenerativa del Ovejero alemán.¹³ Desde aquellos informes, la MD fue diagnosticada en otras razas, entre ellas, Corgi galés de Pembroke, Boxer, Ridgeback rodesiano y Chesapeake bay retriever.¹⁴ No hay predilección de sexo en la MD. Muchos de los perros tienen a lo sumo 8 años cuando comienzan los primeros síntomas.¹¹⁻¹⁸ El signo clínico inicial es una ataxia espástica y propioceptiva de los miembros pelvianos. A esta altura de la enfermedad, el examen de los reflejos indican una lesión de NMS.¹¹ La debilidad asimétrica, frecuentemente reportada al inicio del cuadro clínico, progresa a una paraplejía.^{11,12,14,16,18} La hipoactividad de los reflejos miotáticos y del reflejo de retirada ocurre en los estadios avanzados.^{11,12,14,16,18} El curso de la enfermedad puede exceder los 3 años, pero muchos propietarios optan por la eutanasia dentro del año de haberse diagnosticado el trastorno, cuando sus mascotas se tornan parapléjicas. Si se deja que la enfermedad progrese, los signos clínicos ascienden hasta afectar también los miembros torácicos.^{11,14,16} Debido a que varias patologías compresivas de la médula espinal pueden presentar signos similares a la MD comprometiendo la NMS y la vía propioceptiva, el diagnóstico definitivo sólo puede establecerse en

forma posmortem, por la observación histopatológica de la degeneración axonal y mielínica. Ésta aunque puede ocurrir a cualquier nivel de la médula espinal¹⁶⁻¹⁸ y en todos los cordones de sustancia blanca, es consistentemente más severa en la porción dorsal del cordón lateral, en la región medular torácica media y caudal.

Materiales y método

Fuentes de las muestras de ADN canino

Muestras individuales de ADN canino provenientes de perros normales y afectados por MD fueron obtenidas del Canine Health Information Center (CHIC), de la Reserva de ADN (www.caninehealthinfo.org), de la colección de ADN de la Universidad de Missouri, del Broad Institute of Harvard, del Massachusetts Institute of Technology y de la Universidad de Pensilvania. El grupo control correspondiente a “otras razas” consistió en 2 grupos de individuos seleccionados al azar sin parentesco entre sí, de 60 razas caninas en las que no se reporta con frecuencia la MD.

Diagnóstico de MD

Los casos de MD incluyeron caninos de propietarios que fueron derivados a alguno de los Colegios de Medicina Veterinaria participantes en este estudio. Dependiendo de la disponibilidad de tejidos y de la información clínica, los diagnósticos de MD fueron realizados en base a cuatro criterios de distinta severidad. El diagnóstico de MD por histopatología fue considerado el más estricto de los criterios (nivel 1), pero no todas las médulas espinales estuvieron disponibles en este estudio. Los niveles 2 y 3 estuvieron representados por aquellos casos con signos clínicos típicos y ausencia de una lesión compresiva detectable por resonancia magnética (nivel 2) o por mielografía (nivel 3). El nivel 4 estuvo representado por aquellos casos cuyo diagnóstico se basó únicamente en los signos clínicos sugerentes, que incluyeron paresia progresiva con lesión de motoneurona superior y ataxia propioceptiva generalizada.

Mapeo asociativo

El mapeo de asociación genómica se llevó a cabo mediante el uso del Affymetrix Canine Genome 2.0 Array “Platinum Panel” conteniendo 49663 SNP marcadores en 38 casos (clasificación diagnóstica: 1n=21, 2n=5, 3n=2, 4n=10) y 17 controles. Los genotipos de los SNP fueron obtenidos siguiendo el protocolo del ensayo humano 500K microarreglos, pero permitiendo un volumen de hibridación menor para la menor superficie del ensayo canino, como fue descrito.³⁷ La información

detallada de los ensayos se encuentra disponible en <http://www.broad.mit.edu/node/456>. El mapeo de asociación genómica de MD de los casos control fue evaluado utilizando PLINK,³⁸ seguido de la identificación de una región de homocigosis en los individuos afectados basado en los genotipos de los SNP. El mapeo fino fue realizado usando el ensayo Mass ARRAY (Sequenom) para 63 SNP en 207 muestras de 5 razas, como fue descrito previamente³⁷. El análisis del haplotipo fue realizado con Haploview.³⁹ Las fuentes para el muestreo utilizadas para el mapeo fino están identificadas en la figura 1C.

Resecuenciación y genotipificación

Los exones 2 al 5 de *SOD1* canino fueron ressecuenciados luego de una amplificación en reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de ADN provenientes de caninos afectados por MD y normales. Debido a que el exón 1 de *SOD1* no está representado en la secuencia de referencia del genoma canino Build 2.1, se usó RT-PCR para amplificar el exón 1, conteniendo segmentos de ARN del ARN total extraído de la sangre de individuos afectados por MD y sanos mediante PAX-gene Blood RNA kit (Qiagen). Los cebadores de la RT-PCR fueron obtenidos de una secuencia de consenso producida por el alineamiento de todos los exones 1 caninos de secuencias expresadas contenidos en el GenBank. Los amplicones de la PCR y RT-PCR se secuenciaron en un equipo Applied Biosystems 3730xl. Las muestras de ADN canino se analizaron para la mutación SOD1:c.118G>A por pirosecuenciación con un pirosecuenciador PSQ 96. Los cebadores de la PCR fueron 5'-biotina AGTGGC CTGTTGTGGTATCA con CTCCAACTGATGGA CGTGAAT, y se usó AATCCATGCTCGCCTT para secuenciar el cebador. La distribución de los genotipos de animales afectados y sanos se comparó por tablas de contingencia 2 X 2 en las que los genotipos A/G y G/G fueron unidos bajo el supuesto de herencia autosómica recesiva. El test de Fischer a 1 cola se utilizó para probar la independencia de las clases genotípicas entre los casos y las muestras control.

Histopatología, inmunohistopatología y pruebas de electrodiagnóstico

Se utilizaron procedimientos estandarizados para histopatología, inmunohistopatología y pruebas electrodiagnósticas. Las muestras utilizadas para la inmunohistoquímica fueron codificadas, y se obtuvieron micrográficos de las motoneuronas de la médula espinal. Una segunda forma de evaluar clasificó las neuronas del micrográfico de

acuerdo a la presencia y apariencia de inclusiones del *SOD1* basada en las siguientes categorías: acúmulos bien definidos con tinción oscura; acúmulos bien definidos levemente teñidos; regiones pobremente definidas de tinción suave; sin teñir o coloración difusa similar al color del fondo. Se examinaron de 6 a 9 secciones de cada médula espinal.

Resultados

Mapeo del locus DM e identificación de la mutación de sentido erróneo *SOD1*

El mapeo de asociación genómica de MD fue realizado en 38 casos y en 17 controles mayores de 6 años de edad (edad promedio 9,4 años) de la raza Corgi galés de Pembroke, usando Affymetrix Canine Genome 2.0 Array. La mayor asociación fue detectada en CFA31 ($P_{\text{raw}} = 1 \times 10^{-5}$; $P_{\text{genómico}} = 0,18$), con signos débiles en otros 4 cromosomas, sugiriendo modificadores o subestructuras poblacionales (Figura 1A). Dentro de la región asociada CFA31, todos los perros afectados eran homocigotas para un haplotipo común desde 28.91 a 29.67 Mb (CanFam 2.0), que contenía 3 genes: *SOD1*, *TIAM1*, y *SFRS15*. Las semejanzas clínicas entre MD y ELA convirtieron a *SOD1* en un gen candidato viable. La ressecuenciación de *SOD1* de un animal normal y de un perro afectado por MD, reveló una transición de G a A en el exón 2 que predice una mutación de sentido erróneo E40K. Las muestras de ADN de los 55 Corgi fueron genotipadas para el polimorfismo SOD1:c.118G>A. La totalidad de las 38 muestras de los perros afectados fueron homocigotas para el alelo A, mientras que las 17 muestras del grupo control asintomático consistieron en: 10 A/A homocigotas, 6 A/G heterocigotas y 1 G/G homocigotas. Para verificar la localización de la mutación MD se realizó un exhaustivo mapeo de 90 SNP a través de la región 1.9 Mb desde 29.04 a 30.97 Mb en 5 razas que segregan para DM (Figura 1B). Los caninos afectados de las 5 razas comparten al haplotipo 5-SNPA (tamaño máximo de 194 Kb), que contenía la mutación E40K (Figura 1C). Este haplotipo se encuentra presente también en perros sin la mutación. Ningún otro SNP o haplotipo en la región es compartido por todas las razas y concordante con una herencia recesiva. De este modo, la significativa proporción de homocigotas mutantes A/A a través de los controles y la presencia de la mutación E40K en un haplotipo ancestral, aún presente en la población, deberían explicar la relativa debilidad del GWA para esta región. Sin embargo, los datos genéticos presentados asocian fuertemente la mutación E40K con la enfermedad.

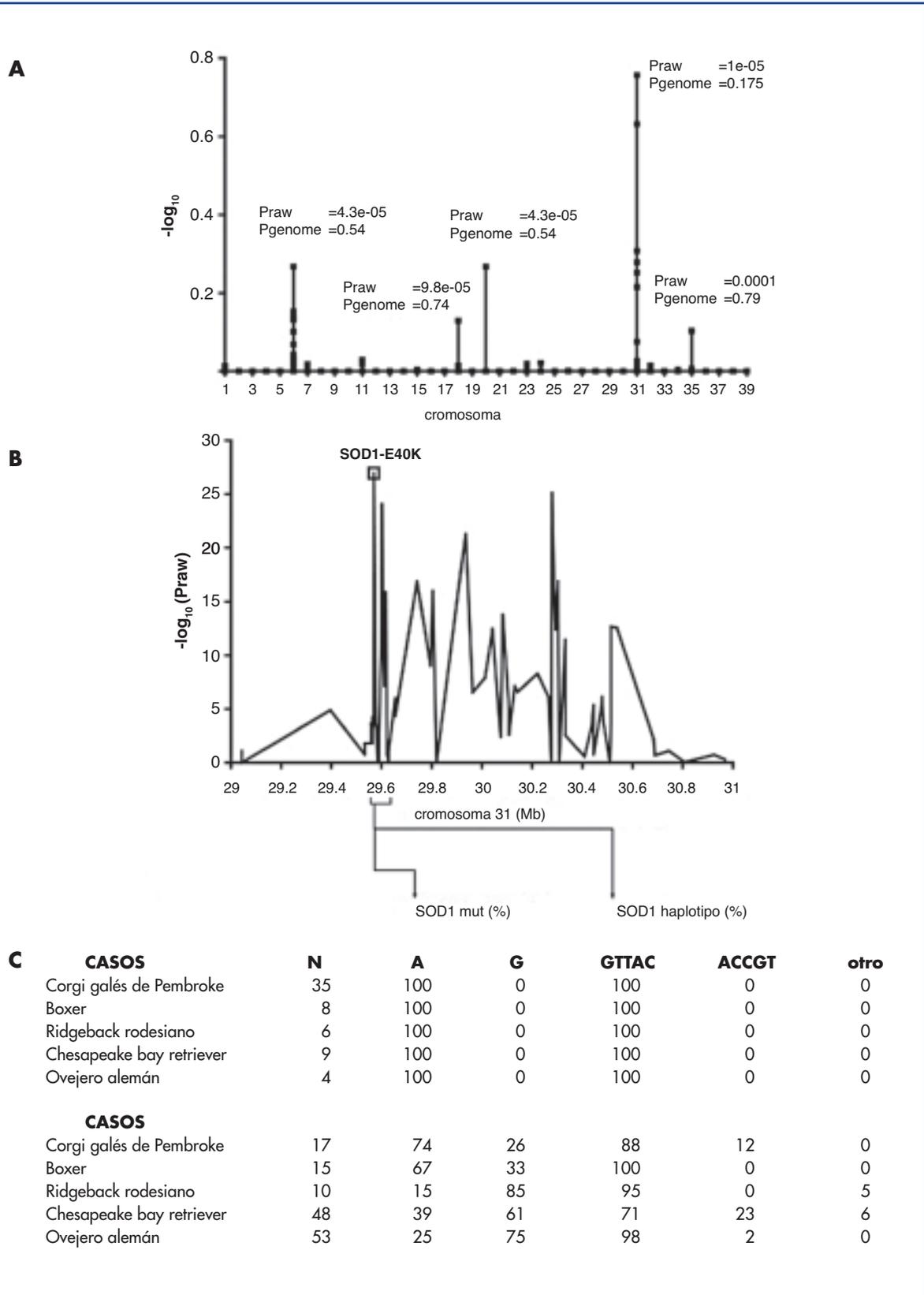


Figura 1: Mapeo del locus mayor de MD. (A) El mapeo de asociación genómica de 49663 SNP usando 38 casos (estricibilidad fenotípica 1 a 4) y 17 controles de Corgi galés de Pembroke identificó un locus mayor sobre CFA31 ($P_{\text{genómico}}=0,18$) y señales débiles sobre otro cromosoma usando 10.000 permutaciones en PLINK (38). (B) La región asociada en CFA31 abarca $\approx 1.5\text{Mb}$ e incluye a *SOD1*. Valores de P de mapeo fino con 90 SNP en 63 casos (estricibilidad fenotípica 1 a 3) y 44 controles de 5 razas (Boxer, 8/15 [casos/controles]; Chesapeake bay retriever, 9/48; Ovejero alemán, 4/54; Corgi galés de Pembroke, 35/17; y Ridgeback rodesiano, 7/8) se muestran también en la asociación de la mutación, que fue estudiada en forma separada. (C) Datos del mapeo fino demuestran que el haplotipo 195-kb alrededor de la mutación *SOD1* está asociado en las 5 razas y que este haplotipo es anterior a la mutación *SOD1*.

El genotipado adicional confirma una asociación entre la MD y la homocigosis por la mutación de sentido erróneo de SOD1

Los Corgi galés de Pembroke usados para el mapeo de asociación genómica, más 64 Corgi adicionales y 418 representantes de otras 4 razas fueron genotipados para SOD1:c.118G>A. De los animales de todas las razas, 100 muestras fueron obtenidas de perros con diagnóstico de MD, pero no todos estos diagnósticos fueron basados en criterios similares (véase Materiales y métodos). La tabla 1 muestra la distribución de genotipos para los 537 representantes de las 5 razas discriminados por tipo de diagnóstico. Se detectó una asociación significativa entre el fenotipo de la MD y la homocigosis para el alelo A cuando se analizaron las 5 razas afectadas en conjunto ($P=2.93E-19$), y cuando cada raza se analizó en

Los caninos con MD muestran síntomas, lesiones histopatológicas e inmunohistopatológicas similares a aquellos con ELA

El diagnóstico de la MD fue confirmado por examen histopatológico de secciones de médula espinal en 46 perros. Los caninos afectados presentaban lesiones en el cordón dorsal y los cordones laterales (Figura 2). Las neuronas sobrevivientes de la médula espinal de 7 perros afectados por MD y 10 controles asintomáticos de similar edad fueron examinados por inmunohistopatología. Los 7 caninos afectados de MD fueron homocigotas A/A y todos contenían inclusiones citoplasmáticas que, cuando se teñían con anticuerpos anti-SOD1 aparecían como agrupaciones oscuras bien definidas. En contraste, en las células de la médula espinal de 5 de los controles con genotipo G/G y en 3 de los 5 controles A/G heterocigotas se encontró una tinción leve y difusa o in-

Raza	Estrictibilidad DM 1AA/AG/GGDM	Estrictibilidad DM 1 y 2 AA/AG/GGDM	Estrictibilidad DM 1 a 3AA/AG/GG	Estrictibilidad DM 1a 4AA/AG/GG	Razas controles afectadas AA/AG/GG	Otras razas controles AA/AG/GG
Boxer	9/0/0*	10/0/0*	12/0/0*	22/0/0**	86/57/14	—
Chesapeake bay retriever	7/0/0**	9/0/0**	9/0/0**	10/0/0**	7/25/21	—
Ovejero alemán	2/0/0*	4/0/0**	4/0/0**	4/0/1**	7/30/83	—
Corgi galés de Pembroke	25/0/0**	30/0/0**	35/0/0**	50/1/1**	44/14/9	—
Ridgeback rodesiano	3/0/0*	6/0/0**	6/0/0**	10/1/0**	4/15/21	—
Todas las razas afectadas	46/0/0***	59/0/0***	66/0/0***	96/2/2***	148/141/148	0/5/115***

Tabla 1: Distribución genotípica de SOD1:c.118G>A sobre grupo de perros afectados por DM y grupo control.

* $P < 0,01$ diferente a la raza control específica

** $P < 0,001$ diferente a la raza control específica

*** $P < 0,00001$ diferente a todas las razas afectadas control

forma individual (Tabla 1). La frecuencia de presentación del alelo A en el grupo control correspondiente a “otras razas”, consistió en un grupo de razas de perros en las que la MD es raramente diagnosticada. En este caso, la incidencia de presentación fue significativamente más baja en el grupo control que en las razas afectadas con frecuencia por MD (Tabla 1). Los 4 perros en estudio que fueron clasificados como afectados pero que no eran homocigotas A/A, fueron todos diagnosticados mediante el método diagnóstico con menos rigurosidad de criterios y podrían haber sido fenocopias.

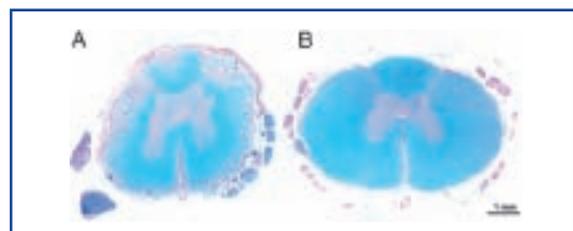


Figura 2: Histopatología de la médula espinal. (A) Tinción con Luxol fast blue periodic acid Schiff de un corte de médula espinal torácica de un Corgi galés de Pembroke de 13 años, afectado por MD. La degeneración de la sustancia blanca está representada por regiones de palidez en donde ha ocurrido pérdida de fibras nerviosas. (B) Corte de médula espinal similar al anterior, correspondiente a un canino Labrador retriever no afectado por MD, de 13 años. Nótese que no hay pérdida de fibras nerviosas. La barra en el ángulo inferior derecho de la microfotografía indica la magnificación.

clusiva nula. Niveles de tinción intermedia fueron encontrados en las tinciones citoplasmáticas con anticuerpos anti-SOD1 en la médula espinal de los restantes 2 grupos controles heterocigotas (Figura 3).

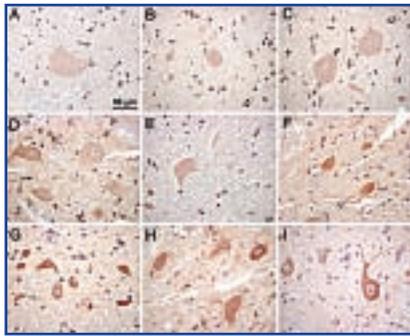


Figura 3: Tinción inmunohistoquímica con anticuerpos anti-SOD1 en cortes representativos de médula espinal de 3 perros control homocigotas G/G asintomáticos (A-C), 3 perros control heterocigotas A/G asintomáticos (D-F), y 3 perros control homocigotas A/A con diagnóstico confirmado de MD (G/I). Las muestras pertenecían a un Ridgeback rodesiano de 13 años (A), un Labrador retriever de 8 años (B), un Labrador retriever de 13 años (C), un Pastor australiano de 8 años (D), un Terrier tibetano de 13 años (E), un Ovejero alemán de 8 años (F), un Ridgeback rodesiano de 8 años (G), un Corgi galés de Pembroke de 13 años (H) y un Boxer de 10 años (I). La barra en A indica la magnificación de todos los cortes de médula espinal

gotas A/A con diagnóstico confirmado de MD (G/I). Las muestras pertenecían a un Ridgeback rodesiano de 13 años (A), un Labrador retriever de 8 años (B), un Labrador retriever de 13 años (C), un Pastor australiano de 8 años (D), un Terrier tibetano de 13 años (E), un Ovejero alemán de 8 años (F), un Ridgeback rodesiano de 8 años (G), un Corgi galés de Pembroke de 13 años (H) y un Boxer de 10 años (I). La barra en A indica la magnificación de todos los cortes de médula espinal

Si bien los caninos con MD fueron eutanasiados en una etapa temprana de la enfermedad, cuando la patología era predominantemente una lesión de NMS, los propietarios de algunos perros de este estudio optaron por mantener con vida a sus mascotas hasta que su enfermedad estuviera más avanzada. Los perros con MD avanzada exhiben signos de MNI, incluyendo tetraparesia flácida ascendente, atrofia muscular generalizada e hiporreflexia en los cuatro miembros. Un Corgi fue eutanasiado a los 48 meses del comienzo de los síntomas clínicos debido a la dificultad para deglutir, signo que sugería que las lesiones habían progresado para dar signos bulbares. En los estadios iniciales, no se detecta actividad espontánea por electromiografía (EMG) y la velocidad de conducción se encuentra dentro de los parámetros normales. En los estadios avanzados, se demuestra una actividad multifocal espontánea de la actividad muscular en la musculatura distal de los miembros. Las alteraciones más frecuentemente encontradas fueron potenciales de fibrilación y ondas agudas positivas. Comparados con los rangos específicos de referencia,¹⁹ los potenciales musculares de acción compuestos (ondas M) registrados en los nervios tibial y cubital demostraron dispersión temporal y disminución de su amplitud con velocidades de conducción motora disminuida.

Los especímenes de aquellos pacientes con enfermedad avanzada mostraron una variabilidad excesiva del tamaño de la fibra muscular con grandes y pequeños grupos de fibras atroficas típicas de la desnervación (Figura 4 A). Especímenes de nervios periféricos de estos perros mostraron pérdida de fibras nerviosas como se indica en la degene-

ración axonal, fibrosis endoneural, numerosas fibras inapropiadamente mielinizadas y desmielinización secundaria (Figura 4C).

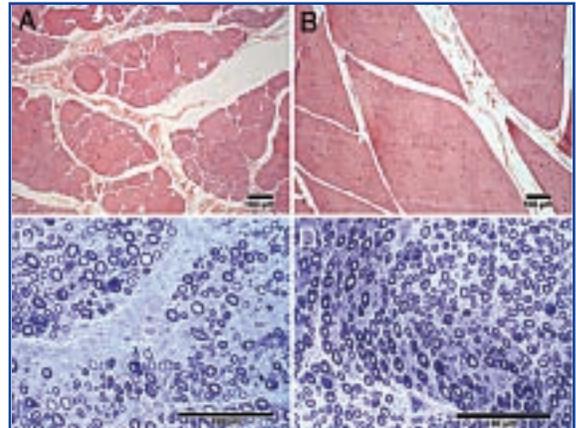


Figura 4: Histopatología de músculo esquelético y nervio periférico en MD avanzada. (A) Tinción con H&E de un corte parafinado de músculo gastrocnemio de un Corgi galés de Pembroke de 13 años con MD. Mostró una variabilidad excesiva en el tamaño de las miofibrillas con grupos grandes y pequeños de fibras atroficas, coincidentes con desnervación. (B) En comparación, un corte de músculo gastrocnemio con similar tinción correspondiente a un perro control de similar edad. (C) Cortes del nervio peroneo embebidos en resina teñida con toluidina azul del mismo Corgi demuestran disminución importante de fibras mielínicas, fibrosis endoneural y desmielinización secundaria. (D) En comparación, un corte de nervio peroneo con tinción similar de un perro control de la misma edad. La barras ubicadas en la porción inferior derecha de cada foto indican la magnificación.

Penetrancia incompleta relacionada con la edad

Varios de los 148 homocigotas A/A en el grupo control de las razas afectadas fueron muestreados a una edad menor que la habitual del comienzo de los síntomas de la MD (Figura 5). Algunos de estos perros desarrollaron MD cuando crecieron. No obstante, el considerable número de homocigotas A/A entre los caninos con más edad correspondientes al grupo control de razas afectadas que no exhiben signos clínicos de MD (Fig. 5) indica una penetrancia incompleta entre los homocigotas A/A, posiblemente debida a loci modificadores y

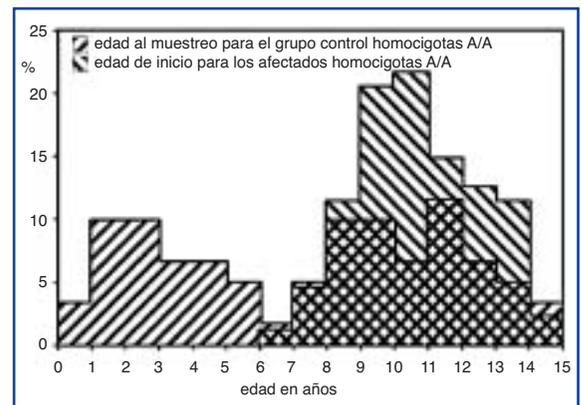


Figura 5: Distribución de las edades de toma de muestra de los homocigotas A/A del grupo control de las razas afectadas y las edades de comienzo de los signos clínicos en los caninos afectados por MD.

factores ambientales, y/o a que los homocigotas A/A mueren por otras causas antes que los signos clínicos se tornen evidentes.

Discusión

Los caninos con MD avanzada poseen afección de ambas motoneuronas, superior e inferior

La MD es una enfermedad neurodegenerativa frecuente en el perro. Muchos estudios han descrito la distribución histopatológica de las alteraciones,¹¹⁻¹⁸ y muchos de ellos indicaron que los cambios están limitados a la pérdida de fibras nerviosas en la médula espinal toracolumbar.^{11-13, 15} Es así como la MD fue considerada como una enfermedad de la NMS. Los propietarios optan por la eutanasia entre los 6 meses y el año luego del diagnóstico, cuando los pacientes no pueden soportar su peso con sus miembros pelvianos, mientras que las personas afectadas por ELA progresan a una parálisis completa y mueren por paro respiratorio. Nosotros tuvimos la oportunidad de examinar perros con MD que fueron mantenidos con vida pasado el momento de la paraplejía. Estos perros mostraron claros signos clínicos, electrofisiológicos e histopatológicos de compromiso de la motoneurona inferior. La evidencia clínica incluyó severa y generalizada atrofia muscular, hiporreflexia y debilidad flácida. Los cambios electromiográficos y la disminución de la amplitud de la onda M fueron indicativos de desnervación y axonopatía motora. La evidencia de una disminución de la velocidad de conducción motora indicó desmielinización periférica. Los hallazgos histopatológicos incluyeron atrofia por desnervación de los músculos esqueléticos (Figura 4). Estos hallazgos son congruentes con los reportes previos de tetraparesia ascendente, parálisis flácida y atrofia muscular ampliamente extendida en perros con MD avanzada.¹⁴⁻¹⁶ La progresión de la enfermedad y la distribución de las lesiones son similares a aquellas reportadas con un comienzo predominantemente de motoneurona superior en la ELA.²⁰⁻²¹

La mutación de sentido erróneo y la estructura de la proteína SOD1

Si bien la MD ha sido diagnosticada en varias razas caninas, nosotros nos enfocaremos en el Boxer, el Corgi galés de Pembroke, el Ovejero alemán, el Chesapeake bay retriever y Ridgeback rodesiano. Se utilizaron casos clínicos y controles de la raza el Corgi galés de Pembroke para mapear MD en una región de CFA31 que contiene a *SOD1* y en la que se ha identificado a SOD1:c.118G>A en el exón 2 de *SOD1*. En las 5 razas que estudiamos, los homocigotas para el alelo A estaban fuerte-

mente asociados a la MD: 96 de 100 caninos (96%) fueron diagnosticados con MD siendo homocigotas A/A, mientras que sólo 148 de los 437 controles caninos (34%) en estas 5 razas eran homocigotas A/A. En ninguno de los 4 casos que no eran homocigotas A/A se usó RM, mielografía o histopatología de la médula espinal para confirmar el diagnóstico de MD. Esos 4 caninos podrían haber sido mal diagnosticados.

La transición SOD1:c.11G>A predice una mutación de sentido erróneo E40K en *SOD1*. *SOD1* funciona como homodímero, convirtiendo radicales superóxido a peróxido de hidrógeno y oxígeno molecular. Sitios activos en cada subunidad contienen un ion de cobre y un ion de cinc dentro de una estructura química de tipo β -barril antiparalela. En caninos, el aminoácido 40 de *SOD1* yace dentro del corto "Greek Key", conectando vueltas que estabilizan el alineamiento entre 2 juegos de estructuras químicas tipo β -hoja plegada, que comprometen al β -barril.^{22,23} El codón para el aminoácido 40 de *SOD1* humano se encuentra en la región que contiene el cluster de las mutaciones de sentido erróneo que están asociadas a la ELA incluyendo E40G en una posición homóloga a la mutación E40K canina.²⁴⁻²⁵ La mutación E40K canina, como la E40G humana y las mutaciones ELA asociadas a *SOD1* reducen la carga neta negativa del producto proteico predecible. Las isoformas *SOD1* con disminución de la carga neta negativa pueden predisponer a la agregación debido a la reducción de las fuerzas colúmbicas, o porque aumentan la interacción con la superficies de membranas aniónicas.^{10,25} El glutamato en una posición correspondiente al aminoácido 40 en *SOD1* canino está conservado en 19 de 20 mamíferos identificados en una búsqueda en Blastp de secuencias proteicas no redundantes de la base de datos del NCBI (National Center for Biotechnology Information Database). La única excepción es el *SOD1* equino que, como el alelo mutante canino, contiene lisina en una posición homóloga. La lisina en esta posición inusual podría ser tolerada por una sustitución compensatoria de aminoácidos en otro sitio del *SOD1* equino.

SOD1- conteniendo inclusiones citoplasmáticas

La médula espinal de algunos pacientes con ELA contienen inclusiones citoplasmáticas hialinas conocidas como Lewy body-like hialinos (LBHIs) si se encuentran dentro de la neurona, o inclusiones astrocíticas hialinas (Ast-HIs) si se encuentran en los astrocitos.⁵ Ambos LBHIs y Ast-HIs contienen antígeno de SOD1.^{5,26,27} Aunque no hemos observado ninguna de estas dos inclusiones en tinciones con hematoxilina y eosina de cortes me-

dulares, aun en caninos con MD avanzada, la médula espinal de perros afectados por MD contienen inclusiones que se tiñen con anticuerpos anti-SOD1. Estas inclusiones son similares a las encontradas tanto en modelos murinos *hSOD1^m* como en pacientes humanos que sufren ELA con mutaciones *SOD1*.^{1,5,7,26-28} Creemos que es significativo que secciones medulares de algunos pacientes heterocigotas A/G asintomáticos contienen inclusiones que tiñen levemente con anticuerpos anti-SOD1, mientras que estas inclusiones estaban ausentes en secciones de médula espinal de pacientes homocigotas para el tipo salvaje del alelo G.

Modo de herencia de MD

Todos los caninos afectados con MD estrictamente diagnosticados eran homocigotas A/A; sin embargo, muchos de estos homocigotas A/A adultos eran asintomáticos. Por este motivo, la MD parece ser una enfermedad autosómica recesiva con penetrancia incompleta, mientras que en la mayoría de las mutaciones *SOD1* humanas causan formas dominantes de ELA. Sin embargo, la isoforma N90A *SOD1* está asociada con una herencia recesiva de ELA en algunas familias, pero con una forma dominante en otras.^{29,30} La historia natural de la enfermedad en familias con herencia recesiva se parece a la MD del canino, en la que el comienzo ocurre invariablemente en los miembros pelvianos seguida por una progresión lenta de la enfermedad, mientras que los sitios de comienzo y el ritmo de progresión de la ELA en pacientes heterocigotas N90A son mucho más variables.^{29,30} Entre las familias que segregan para la forma dominante de ELA, pocos pacientes con 2 copias del alelo mutante *SOD1* han tenido un comienzo de la enfermedad a una edad más temprana que aquellos que poseían una sola copia.^{31,32} Además, los ratones transgénicos *hSOD1^m* con mayor cantidad de copias del transgen desarrollan la enfermedad a una edad más temprana,^{5,33} y ésta comienza antes en ratones homocigotas *hSOD1^m* que en los correspondientes heterocigotas³⁴. Con la MD, los niveles intermedios de tinción en las inclusiones *SOD1* observadas en 2 de los 5 adultos heterocigotas (Figura 3 E y F) sugieren que el proceso patológico sigue su curso a pesar de no presentar síntomas. La patología en heterocigotas *SOD1*: c.118G>A puede desarrollarse de manera muy lenta para aparecer clínicamente dentro del período de vida usual en el canino. En este caso, sólo el homocigota A/A exhibiría signos clínicos y el modo de heredarse sería recesivo, a pesar de que en la patogénesis se produzca una función tóxica progresiva.

Los caninos con MD son modelos para ELA

El descubrimiento de que la homocigosis para E40K es un riesgo genético mayor subyacente en la MD debería llevar a la creación de estrategias a largo plazo de marcadores raciales en caninos, para evitar que las futuras generaciones de perros se encuentren en riesgo de desarrollar la enfermedad. No obstante, la alta frecuencia de mutación en algunas razas como el Boxer o el Corgi galés de Pembroke sugieren que la eliminación estricta de esta mutación podría reducir notoriamente el tamaño efectivo de la población en estas razas. La identificación potencial de los loci modificadores y la modificación de su frecuencia pueden ofrecer una alternativa para el mejoramiento racial. A pesar de contar con test de marcadores para MD, varios miles de caninos de propiedad privada, nacidos antes de la disponibilidad del test, continuarán desarrollando signos clínicos, y transcurriría al menos una década antes que los apareamientos basados en pruebas moleculares puedan reducir sustancialmente la incidencia de esta enfermedad de comienzo tardío. Mientras tanto, los pacientes afectados por MD son potenciales modelos animales para ELA. Estos perros pueden ser usados para investigar los procesos subyacentes de la degeneración de la motoneurona en MD y ELA, para mapear los loci modificadores e identificar factores ambientales que exacerben o disminuyan la severidad de la enfermedad. La eutanasia temprana de los pacientes afectados en la etapa inicial de la enfermedad puede proveer material de necropsia correspondiente a un estadio de la enfermedad que por lo usual no es accesible en pacientes humanos. Además, el modelo canino puede ser particularmente valioso para la evaluación terapéutica. Una amplia variedad de potenciales agentes terapéuticos influyen la edad de comienzo y el ritmo de progresión de la enfermedad en *hSOD1^m* en el modelo murino. A pesar de esto, estos agentes raramente han sido efectivos en pruebas humanas.^{35,36} En comparación con el modelo murino *hSOD1^m*, los caninos con MD son similares al humano en tamaño, estructura y complejidad del sistema nervioso, y en la duración de la enfermedad. Además, es improbable que posean la expresión de altos niveles de *SOD1* mutante, la que ocurre en modelos murinos *hSOD1^m*,⁵ en los que podrían inducirse procesos patológicos muy distintos de aquellos que afectan a los pacientes con ELA. Por este motivo, los resultados de los estudios clínicos conducidos en caninos afectados por MD pueden predecir mejor la eficacia de los procedimientos terapéuticos para tratar la ELA en humanos.

Referencias bibliográficas

- Boillee S, Velde CV, Cleveland DW. 2006. ALS: A disease of motor neurons and their nonneuronal neighbors. *Neuron* 52:39–59.
- Schymick JC, Talbot K, Traynor BJ. 2008. Genetics of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet* 17:768–774.
- Rosen DR, et al. 1993. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 362:59–61.
- Pasinelli P, Brown RH. 2006. Molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis: Insights from genetics. *Nat Rev Neurosci* 7:710–723.
- Kato S. 2008. Amyotrophic lateral sclerosis models and human neuropathology: Similarities and differences. *Acta Neuropathol* 115:97–114.
- Gurney ME, et al. 1994. Motor neuron degeneration in mice that express a human Cu,Zn superoxide dismutase mutation. *Science* 264:1772–1775.
- Nagai M, et al. 2001. Rats expressing human cytosolic copper-zinc superoxide dismutase transgenes with amyotrophic lateral sclerosis: Associated mutations develop motor neuron disease. *J Neurosci* 21:9246–9254.
- Reaume AG, et al. 1996. Motor neurons in Cu/Zn superoxide dismutase-deficient mice develop normally but exhibit enhanced cell death after axonal injury. *Nature* 381:43–47.
- Rakhit R, Chakrabarty A. 2006. Structure, folding, and misfolding of Cu,Zn superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis. *Biochim Biophys Acta* 1762:1025–1037.
- Shaw BF, Valentine JS. 2007. How do ALS-associated mutations in superoxide dismutase 1 promote aggregation of the protein? *Trends Biochem Sci* 32:78–85.
- Averill DR. 1973. Degenerative myelopathy in the aging German Shepherd dog: Clinical and pathologic findings. *J Am Vet Med Assoc* 162:1045–1051.
- Griffiths IR, Duncan ID. 1975. Chronic degenerative radiculomyelopathy in the dog. *J Sm Anim Pract* 16:461–471.
- Braund KG, Vandeveld M. 1978. German Shepherd dog myelopathy—a morphologic and morphometric study. *Am J Vet Res* 39:1309–1315.
- Coates JR, et al. 2007. Clinical characterization of a familial degenerative myelopathy in Pembroke Welsh corgi dogs. *J Vet Intern Med* 21:1323–1331.
- Johnston PE, Barrie JA, McCulloch MC, Anderson TJ, Griffiths IR. 2000. Central nervous system pathology in 25 dogs with chronic degenerative radiculomyelopathy. *Vet Rec* 146:629–633.
- Matthews NS, de Lahunta A. 1985. Degenerative myelopathy in an adult miniature poodle. *J Am Vet Med Assoc* 186:1213–1215.
- March P, et al. 2009. Degenerative myelopathy in 18 Pembroke Welsh corgi dogs. *Vet Pathol*, in press.
- Bichsel P, Vandeveld M, Lang J, Kull-Hächler S. 1983. Degenerative myelopathy in a family of Siberian Husky dogs. *J Am Vet Med Assoc* 183:998–1000.
- Walker TL, Redding RW, Braund KG. 1979. Motor nerve conduction velocity and latency in the dog. *Am J Vet Res* 40:1433–1439.
- Engel WK, Kurland LT, Klatzo I. 1965. An inherited disease similar to amyotrophic lateral sclerosis with a pattern of posterior column involvement. An intermediate form? *Brain* 82:203–220.
- Hirano A, Kurland LT, Sayre GP. 1967. Familial amyotrophic sclerosis: A subgroup characterized by posterior and spinocerebellar tract involvement and hyaline inclusions in the anterior horn cells. *Arch Neurol* 16:232–243.
- Green SL, et al. 2002. Structure, chromosomal location, and analysis of the canine Cu/Zn superoxide dismutase (SOD1) gene. *J Hered* 93:119–124.
- Boissinot M, et al. 1997. Function of the Greek key connection analyzed using permutants of superoxide dismutase. *EMBO J* 16:2171–2178.
- Deng HX, et al. 1993. Amyotrophic lateral sclerosis and structural defects in Cu,Zn superoxide dismutase. *Science* 261:1047–1051.
- Sandelin E, Nordlund A, Andersen PM, Marklund SS, Oliveberg M. 2007. Amyotrophic lateral sclerosis-associated copper/zinc superoxide dismutase mutations preferentially reduce the repulsive charge of the proteins. *J Biol Chem* 282:21230–21236.
- Shibata N, et al. 1996. Intense superoxide dismutase-1 immunoreactivity in intracytoplasmic hyaline inclusions of familial amyotrophic lateral sclerosis with posterior column involvement. *J Neuropathol Exp Neurol* 55:481–490.
- Kato S, et al. 1997. Pathological characterization of astrocytic hyaline inclusions in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Pathol* 151:611–620.
- Bruijn LI, et al. 1998. Aggregation and motor neuron toxicity of an ALS-linked SOD1 mutant independent from wild-type SOD1. *Science* 281:1851–1854.
- Andersen PM, et al. 1996. Autosomal recessive adult-onset amyotrophic lateral sclerosis associated with homozygosity for Asp90Ala CuZn-superoxide dismutase mutation. A clinical and genealogical study of 36 patients. *Brain* 119:1153–1172.
- Khoris J, et al. 2000. Coexistence of dominant and recessive familial amyotrophic lateral sclerosis with the D90A Cu,Zn superoxide dismutase mutation within the same country. *Eur J Neurol* 7:207–211.
- Hayward C, Brock DJ, Minns RA, Swingler RJ. 1998. Homozygosity for Asn86Ser mutation in the CuZn-superoxide dismutase gene produces a severe clinical phenotype in a juvenile onset case of familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Med Genet* 35:174.
- Marucci G, et al. 2007. Amyotrophic lateral sclerosis with mutation of the Cu/Zn superoxide dismutase gene (SOD1) in a patient with Down syndrome. *Neuromuscul Disord* 17:673–676.
- Dal Canto MC, Gurney ME. 1995. Neuropathological changes in two lines of mice carrying a transgene for mutant human Cu,Zn SOD, and in mice overexpressing wild type human SOD: A model of familial amyotrophic lateral sclerosis (FALS). *Brain Res* 676:25–40.
- Jonsson PA, et al. 2004. Minute quantities of misfolded mutant superoxide dismutase-1 cause amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 127:73–88.
- DiBernardo AB, Cudkovic ME. 2006. Translating preclinical insights into effective human trials in ALS. *Biochim Biophys Acta* 1762:1139–1149.
- Benatar M. 2007. Lost in translation: Treatment trials in the SOD1 mouse and in human ALS. *Neurobiol Dis* 26:1–13.
- Karlsson EK, et al. 2007. Efficient mapping of mendelian traits in dogs through genome-wide association. *Nat Genet* 39:1321–1328.
- Purcell S, et al. 2007. PLINK: A tool set for whole-genome association and population based linkage analyses. *Am J Hum Genet* 81:559–575.
- Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ. 2005. Haploview: Analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics* 21:263–265.

Enfermedades degenerativas cerebelosas

Fernando C. Pellegrino, MV, PhD

Profesor Titular, Facultad Ciencias Veterinarias - UBA.

Especialista en Docencia Universitaria.

Socio Fundador y Vicepresidente de la Asociación Latinoamericana de Neurología Veterinaria - NEUROLATINVET.

Socio Fundador y Presidente de la Asociación Argentina de Neurología Veterinaria - NEUROVET Argentina.

Introducción

Las enfermedades degenerativas cerebelosas se denominan globalmente **abiotrofias** cuando la etiología que conduce a la degeneración del cuerpo neuronal es desconocida. El término describe la degeneración neuronal prematura provocada por una metabolopatía intrínseca; es utilizado generalmente para describir la mayoría de los procesos degenerativos hereditarios, e indica que existe un deterioro neuronal posterior a una diferenciación celular normal. El proceso degenerativo resulta de la pérdida de algún elemento sustancial para el trofismo de la neurona. Históricamente, han sido denominadas *abiotrofias del cuerpo neuronal*; de manera literal, esto significa carencia de una sustancia vital para la vida del cuerpo de la neurona. En la actualidad, muchas de estas enfermedades han sido asociadas a defectos en los mecanismos de transporte iónico a través de la membrana y, en consecuencia, han sido clasificadas como canalopatías.

Las enfermedades degenerativas cerebelosas pueden afectar selectivamente a las células de Purkinje (degeneraciones cerebelosas corticales – DCC–) (Figura 1), a las células granulosas (Figura 2), o a ambos tipos celulares. En otros casos, puede haber compromiso adicional de los tractos de sustancia blanca asociados al cerebelo, por degeneración axonal secundaria. En las degeneraciones neuronales multifocales, si bien los signos de compromiso cerebeloso son los que predominan a lo largo del curso de la enfermedad, también se ob-



Figura 1: Histopatología correspondiente a un Pastor de Berna con pérdida completa de las células de Purkinje (flechas) y gliosis marcada. HE 100X (Siso, S., Hanzlíček, D., Fluehmann, G., Kathmann, I., Tomek, A., Papa, V., Vandeveld, 2006. M. Neurodegenerative diseases

in domestic animals: A comparative review. The Veterinary Journal. 171: 20-38).

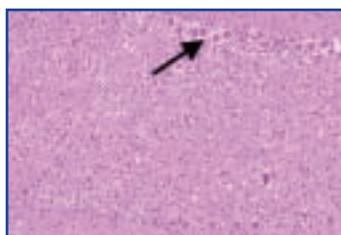


Figura 2: Histopatología correspondiente a un Coton de Tuléar con degeneración de las células granulosas del cerebelo. Nótese que la capa de células de Purkinje (flecha) se encuentra intacta. HE 40X (Siso, S., Hanzlíček, D., Fluehmann, G., Kathmann, I., Tomek, A., Papa,

V., Vandeveld, 2006. M. Neurodegenerative diseases in domestic animals: A comparative review. The Veterinary Journal. 171: 20-38).

servan cambios degenerativos en los núcleos extrapiramidales y en otros sistemas motores (núcleos septales, globo pálido, núcleos subtalámicos, sustancia negra, techo del mesencéfalo, cuerpo geniculado medial, núcleos cerebelosos y vestibulares), con degeneración axonal secundaria.

Las abiotrofias cerebelosas han sido descritas en muchas razas de perros y gatos. La mayoría de las comunicaciones describen síndromes en los que los primeros signos clínicos comienzan en animales jóvenes. Por lo general, se manifiestan semanas a meses luego del nacimiento, y son inexorablemente progresivas. De manera excepcional pueden detener su progresión luego de su expresión temprana, estabilizándose sin deterioro adicional, como sucede en la ataxia cerebelosa neonatal del Coton de Tuléar. Contrariamente a lo que sucede en los humanos, en quienes las enfermedades degenerativas cerebelosas constituyen un importante grupo de trastornos en los adultos, en Medicina Veterinaria, las abiotrofias familiares de comienzo tardío han sido comunicadas sólo en el Setter gordon, el Viejo pastor inglés, el Spaniel británico (bretón) y, más recientemente, en el Terrier de Staffordshire. En la mayoría de las abiotrofias cerebelosas ha sido demostrado, o se sospecha fuertemente, un modo de herencia autosómico recesivo.

Las manifestaciones clínicas indican con claridad el compromiso cerebeloso, e incluyen tremor cefálico, ataxia troncal, hipermetría simétrica, espasticidad y aumento de la base de sustentación, además de los signos que puedan caracterizar a

alguna de las enfermedades específicas. Las abiotrofias cerebelosas felinas pueden no ser reconocidas a simple vista, a diferencia de lo que sucede en los perros. En ambas especies, el diagnóstico definitivo se restringe al examen de necropsia aunque, en algunos casos, las imágenes sofisticadas pueden revelar la atrofia del cerebelo (Figura 3A y 3B).

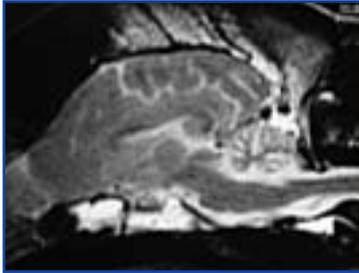


Figura 3A: Resonancia magnética en secuencia T2 correspondiente a un Labrador de 6 meses con abiotrofia cerebelosa. Nótese la atrofia del cerebelo, caracterizada por la disminución de tamaño y por el aumento de la cantidad de líquido entre los surcos.

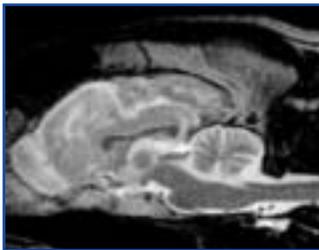


Figura 3B: Resonancia magnética en secuencia T2 correspondiente a un Terrier de Staffordshire americano de 6 años con degeneración cortical cerebelosa. En este caso, la atrofia del cerebelo se manifiesta solamente por el aumento de la cantidad de líquido entre los surcos.

en los torácicos. En la ataxia cerebelosa hereditaria del Coton de Tuléar no se observan grandes cambios histopatológicos, a pesar de la intensidad de los signos clínicos. Sin embargo, la microscopia electrónica revela alteraciones de las células de Purkinje consistentes en ausencia de terminales sinápticos, varicosidades en fibras paralelas y presencia de cuerpos laminares.

La **abiotrofia cerebelosa posnatal** es mucho más frecuente, y ha sido reportada en al menos 27 razas de perros (Tabla 1) y en 1 mestizo, y en gatos Siamés, doméstico pelicorto y mestizos.

En todas las razas, el trastorno se caracteriza por la presencia de signos cerebelosos progresivos, aunque la edad de comienzo y la progresión son extremadamente variables. En los gatos, la enfermedad se manifiesta entre las 7 y las 8 semanas de vida. En el Caniche miniatura, los primeros signos se observan entre las 3 y 4 semanas, con una rápida progresión. En el Labrador, el Collie del límite y el Kelpie australiano, el inicio de los signos clínicos se produce entre las 6 y las 12 semanas, y la progresión es rápida. En el Collie de manto rugoso, la ataxia se manifiesta durante los 2 primeros meses de vida, y el cuadro clínico se estabiliza aproximadamente al año de edad.

Tabla 1: Razas de perros con abiotrofia cerebelosa posnatal

Airedale terrier	Perro ganadero de las Azores
Beagle	Podenco portugués
Bull mastiff	Pointer inglés
Cairn terrier	Ridgeback rodesiano
Caniche miniatura	Samoyedo
Cocker spaniel	Schnauzer miniatura
Collie del límite	Setter gordon
Collie de manto rugoso	Setter irlandés
Coton de Tuléar	Spaniel británico (bretón)
Finnish harrier	Terrier azul de Kerry
Kelpie australiano	Terrier de Jack Russell
Labrador	Terrier de Staffordshire
Pastor de las montañas de Berna	Terrier escocés
	Viejo pastor inglés

Degeneraciones cerebelosas corticales (DCC)

En el caso de las DCC, las células de Purkinje, que completan su maduración durante la gestación, pueden degenerar antes o después del nacimiento.

La **abiotrofia cerebelosa prenatal** ha sido reportada en Beagle, Samoyedo, Setter irlandés y Coton de Tuléar. Los animales afectados presentan los signos clínicos desde el nacimiento, o cuando comienzan a deambular. En el Beagle, se observa una ataxia generalizada, mientras que el Samoyedo presenta alteración ambulatoria mucho más pronunciada en los miembros pelvianos que

Las abiotrofias cerebelosas familiares de comienzo tardío han sido descritas en el Setter gordon, Viejo pastor inglés, Spaniel británico, un mestizo de Schnauzer y Beagle, Pit bull terrier, un Pastor de las montañas de Berna y, más recientemente, en el Terrier de Staffordshire. En el Setter gordon, los signos comienzan entre los 6 meses y los 2 años y la progresión varía de meses a años. En el Viejo pastor inglés, la enfermedad se manifiesta entre los 6 y los 40 meses. En el Terrier de Staffordshire, los primeros signos clínicos se observan de los 18 meses a los 9 años, y la progresión varía entre 2 a 4 años. En el mestizo de Schnauzer y Beagle, se comunicó el inicio de la

enfermedad a los 6 años. En el Viejo pastor inglés, Setter gordon y Terrier de Staffordshire, el modo de herencia es autosómico recesivo.

Los cambios neuropatológicos consisten en una depleción progresiva del número total de células. Las neuronas remanentes exhiben cambios degenerativos, como la cromatólisis. También se ven cambios secundarios, tales como la contracción de la capa molecular en las áreas cerebelosas más afectadas, proliferación de la glia de Bergmann (un tipo de astrocito especializado de la corteza del cerebelo relacionado estrechamente con las sinapsis que establece la célula de Purkinje), canastas celulares vacías y formación de esferoides o torpedos axonales de las células de Purkinje en la capa de células granulosas y/o en la sustancia blanca del cerebelo (Figura 4 A, B y C). Puede

rísticas comunes a todas ellas incluyen el comienzo tardío de los signos, la anticipación clínica (incremento en la severidad y disminución de la edad de aparición de la enfermedad en generaciones sucesivas), y la atrofia cerebelosa, visualizada mediante resonancia magnética (RM). Se han reconocido un total de 26 locus cromosómicos, y se ha determinado el gen causante o la mutación para 10 AECD. En su mayoría, están determinadas por una amplificación de la repetición de nucleótidos triples (CAG). En individuos normales, las secuencias repetidas de estos tripletes son habituales, pero cuando el número de repeticiones excede un cierto límite, finalmente, aparece la enfermedad. El gen normal tiene de 14 a 40 repeticiones, mientras que el defectuoso puede tener de 40 a 82 repeticiones. Las intercalaciones resultantes que se producen en

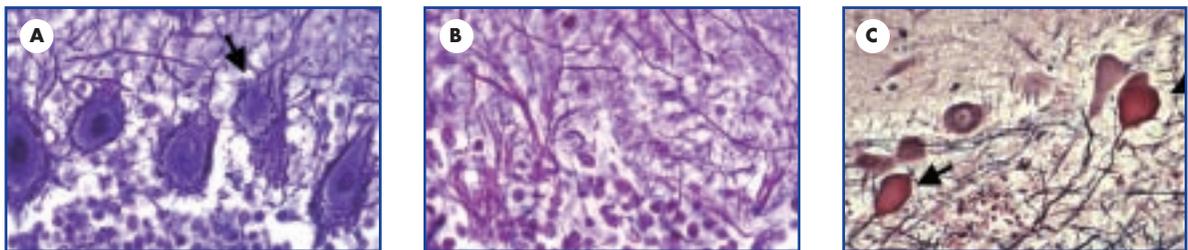


Figura 4: A, Pieza histológica de cerebelo correspondiente a un canino normal: las células de Purkinje están dispuestas en las típicas canastas celulares; impregnación argéntica de Holmes 400X. B, Pieza histopatológica correspondiente a un cerebelo atrófico con pérdida de células de Purkinje y “canastas celulares vacías”; impregnación argéntica de Holmes 400X. C, Tumefacción axonal de las células de Purkinje (esferoides o torpedos axonales) en una degeneración cortical cerebelosa. Impregnación argéntica de Holmes 250X (Siso, S., Hanzlíček, D., Fluehmann, G., Kathmann, I., Tomek, A., Papa, V., Vandeveldt, 2006. M. Neurodegenerative diseases in domestic animals: A comparative review. The Veterinary Journal. 171: 20-38).

observarse, además, una degeneración retrógrada transneuronal secundaria de las células granulosas, que raramente afecta también a los núcleos cerebelosos. En gatos y en el Labrador, se ha descrito la degeneración neuronal retrógrada de los núcleos olivares. La causa que se considera como más probable consiste en un defecto neuronal metabólico intrínseco que resulta en la muerte celular prematura.

Aunque existen múltiples razas caninas asociadas con la abiotrofia cerebelosa, el defecto metabólico celular específico aún no ha sido elucidado para la mayoría de estos disturbios. La causa subyacente sólo ha podido determinarse en la ataxia cerebelosa del Terrier de Staffordshire, también conocida como lipofuscinosis ceroide neuronal, en la que el defecto metabólico es una deficiencia de arilsulfatasa G. Probablemente, la comparación con las condiciones similares en el hombre, sumada a estudios más amplios, puedan mejorar su conocimiento.

En los seres humanos, las **ataxias espinocerebelosas** (AEC) pueden ser heredadas de manera autosómica dominante o recesiva. Las **AEC dominantes** (AECD) son las más comunes y se clasifican en 21 tipos de acuerdo con el gen o el locus cromosómico asociado a la enfermedad. Las caracte-

ciertos genes provocan disfunción del SNC y efectos neurotóxicos en las proteínas codificadas correspondientes. La identidad y la función de las proteínas mutadas ha sido esclarecida para las AEC 1, 2, 3, 6 y 7. Se supone que la acumulación gradual de estas repeticiones en generaciones sucesivas es la causa del fenómeno de anticipación clínica, porque la edad de inicio de los signos clínicos es inversamente proporcional al tamaño de la repetición. A pesar de los avances en el conocimiento de las anomalías genéticas que causan estas enfermedades, se estima que aproximadamente el 40% de las AECD no ha podido ser clasificada desde el punto de vista genético.

Las **AEC recesivas** (AECR) son trastornos infrecuentes en los seres humanos, y sus características moleculares no han sido descritas con la misma profundidad que las AECD. La AECR más común es la ataxia de Friedrich, causada por mutaciones en el gen *FRDA* (también denominado *X25*) localizado en el cromosoma 9q13. La mutación mayoritaria en esta ataxia es la repetición patológica de un trinucleótido GAA inestable en una parte no codificadora del genoma. El gen normal tiene menos de 66 repeticiones, mientras que el gen defectuoso puede tener de 201 a 1186 repeticiones. La expansión resultante produce una pérdida de función de la proteína co-

dificada. La proteína implicada es la frataxina, que parece tener un papel en el transporte del hierro a través de la membrana mitocondrial o en el transporte electrónico mediado por citocromos y proteínas ferrosulfuradas de la mitocondria, como son las subunidades de los complejos respiratorios I, II, y III y la aconitasa. Las alteraciones del metabolismo férrico debido a la reducción de frataxina causaría una sobreproducción de radicales libres, lo cual podría resultar en las alteraciones degenerativas observadas en la enfermedad.

El síndrome cerebeloso hereditario del Setter gordon y un trastorno en gatos caracterizado por ataxia grave y progresiva han sido sugeridos como modelos animales de las AEC humanas. De modo análogo, una afección del Viejo pastor inglés, de comienzo tar-

dío y manifestaciones clínicas leves, parece tener su contraparte en la ataxia de Friedrich. La degeneración cerebelosa cortical de comienzo tardío del Terrier de Staffordshire (lipofuscinosis ceroide neuronal) podría ser comparable desde el punto de vista molecular al grupo de las AECD ocasionadas por duplicaciones de nucleótidos triples. Recientemente, se ha desarrollado un método in vitro para el diagnóstico y/o la predicción de la enfermedad en perros de esta raza y la identificación de portadores sanos, que consiste en la determinación de la presencia o ausencia de una variación genética homocigota o heterocigota en la secuencia del gen que codifica la arilsulfatasa G en una muestra biológica individual, en comparación con la secuencia del gen arilsulfatasa G de un perro sano (Figura 5). La presencia de la variación genética ho-



GENETIC CERTIFICATE

Name: **Ridall's My Lil Doodle Bug of Ajc**

Breed: American Staffordshire Terrier

Identification No.: 98102000195918
Pedigree No.: RN 15380908

Sex: Female
Birth's date: 22/09/07

Sampler: Veterinarian
Dr Colleen LINGMAN
(P.O. AE, 9818, USA)
Sampler No.:

Sampling date: 21/11/08
Sample type: Cheek swab
Sample No.: 172194

Receipt date: 04/12/08
Case: 13970 / 4486 / 200004176 - 04/12/08
Reference: 17895 / 18709 / 29810

Cerebellar Ataxia (NCL-A)

Neuronal Ceroid Lipofuscinosis

⇒ The dog **Ridall's My Lil Doodle Bug of Ajc** is **Normal homozygous** for the cerebellar ataxia in American Staffordshire Terrier

Result established on the 11/12/08 by: **Dr Delphine DELATTRE**
PhD in Genetics



The result can be interpreted using the table below, which is based on knowledge of this genetic disease at the date of certificate edition

DNA test results	Genetic status	Will develop the disease ?	Will transmit the genetic anomaly ?
Normal homozygous (clear)	2 normal copies of the gene implied in the Amstaff cerebellar ataxia	NO	NO
Heterozygous (carrier)	1 normal copy and 1 defective copy of the gene implied in the Amstaff cerebellar ataxia	NO	YES statistically to 50% of its progeny
Mutated homozygous (affected)	2 defective copies of the gene implied in the Amstaff cerebellar ataxia	YES	YES to 100% of its progeny

TEST SPECIFICATIONS

Test specificity: This test is specific to the cerebellar ataxia in American Staffordshire Terrier (Amstaff), also named cerebellar cortical degeneration or neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL). This neurogenetic disorder is inherited as an autosomal recessive trait. This test relies on the detection of the normal form of the gene implied in the Amstaff cerebellar ataxia and the only defective form known up-to-date. The technology underlying this test is patented worldwide by INRA and Urvak Intégration. INRA is exclusively authorized to provide this test. This one can not be used to detect other forms of ataxia, nor other forms of inherited neurological diseases, nor other neurological ailments occurring during the life span of the animal.

Test sensitivity: Sensitivity: probability of correct identification of the defective form of the gene implied in the cerebellar ataxia in heterozygous or mutated homozygous dog is higher than 99%. Specificity: probability of correct identification of the normal form of the gene implied in the cerebellar ataxia in a normal homozygous or heterozygous dog is higher than 99%.

SPECIFICATIONS DU TEST

Précision de test: Ce test est spécifique de l'ataxie cérébelleuse du Staffordshire Terrier Américain (Amstaff), également appelée atrophie cérébelleuse ou neuropil cerénoïde lipofuscinose (NCL). Le mode de transmission de cette neuropathie est autosomique récessive. Ce test repose sur la détection de la forme normale du gène impliqué dans l'ataxie cérébelleuse de l'Amstaff et de la seule forme défectueuse connue à ce jour. La technologie permettant le mise en oeuvre de ce test génétique est brevetée mondialement par l'INRA et l'URVAK. Intégration 020481. Une licence exclusive mondiale pour commercialiser ce test. Ce test-ci n'est pas utilisable pour détecter d'autres formes d'ataxie, d'autres maladies neurologiques héréditaires ou d'autres affections neurologiques survenant durant la vie de l'animal.

Fiabilité du test: Spécificité: la probabilité d'identification correcte de la forme défectueuse du gène impliqué dans l'ataxie cérébelleuse chez un chien hétérozygote ou homozygote muté est supérieure à 99%. Spécificité: la probabilité d'identification correcte de la forme normale du gène impliqué dans l'ataxie cérébelleuse chez un chien homozygote normal ou hétérozygote est supérieure à 99%.

Figura 5: Certificado genético para la degeneración cerebelosa cortical del Terrier de Staffordshire

mocigota indica que el perro examinado está o se verá afectado por la ataxia cerebelosa hereditaria; la presencia de la variación genética heterocigota indica que el individuo es un portador sano. La prueba se puede utilizar en un grupo de razas que incluye al Terrier de Staffordshire americano, Pit bull americano y razas tipo Pit bull en general. La identificación de portadores y su eliminación como reproductores ofrece una herramienta para el mejoramiento racial. Sin embargo, a pesar de contar con una prueba de marcadores para esta enfermedad, varios miles de caninos nacidos antes de la disponibilidad de la prueba, continuarán desarrollando signos clínicos y tomará al menos una década antes que los apareamientos basados en pruebas moleculares puedan reducir sustancialmente la incidencia de esta enfermedad de comienzo tardío.

Las comparaciones con modelos murinos pueden colaborar también en el esclarecimiento de la patogenia de las DCC. En esta línea, el síndrome cerebeloso del Ridgeback rodesiano con pelaje de color diluido podría ser análogo al síndrome de mutación del locus D del ratón, y una DCC descrita en 2 gatos de 4 meses de la misma camada podría ser similar al de un ratón mutante con degeneración del tipo agonía lejana. De cualquier modo, se debe ser cauto en la interpretación de estos hechos, porque no siempre enfermedades con fenotipos similares implican patogenias equivalentes. Por ejemplo, en Boyero suizo con degeneración hepatocerebelosa se describieron anomalías bioquímicas consistentes en aumento de la amoniemia y los ácidos biliares séricos, mientras que en la degeneración hepatocelular hereditaria infantil de los seres humanos el problema es una deficiencia de transferrina.

Degeneración de las células granulosas del cerebelo

En algunas razas caninas, se ha documentado una degeneración primaria de carácter hereditario de las células granulosas del cerebelo. Desde el punto de vista neuropatológico, se caracteriza por depleción progresiva de este tipo celular, adelgazamiento de la capa correspondiente y gliosis. Respecto a las posibles causas, se ha postulado una malformación congénita en un Sabueso italiano, un error del metabolismo en un Spaniel británico, y una respuesta inmunomediada congénita contra las células granulosas en ejemplares de Coton de Tuléar.

Degeneración cerebelosa combinada con degeneración de otros sistemas

Este tipo de trastornos, además de interesar a las neuronas del cerebelo, puede involucrar una

cantidad de células ubicadas en otros compartimientos celulares, lo que ocasiona una degeneración neuronal multifocal. Otras veces, se observan cambios más sutiles en los cuerpos neuronales o en sus prolongaciones, que conducen a una disfunción de sus circuitos neuronales asociados.

En el Spaniel británico (bretón), se ha descrito una condición denominada **degeneración espinocerebelosa progresiva tardía**. Se caracteriza por la edad de comienzo de los signos clínicos, que se presentan en animales adultos, de entre 7 y 13 años. La progresión varía de meses a años, y las hembras suelen afectarse con mayor frecuencia. Debido a la excesiva hipermetría de los miembros torácicos, esta condición se conoce como “enfermedad del saludo”. Curiosamente, la severidad de los signos clínicos no tiene correlación con los trastornos histopatológicos observados, que son mínimos. Las células de Purkinje se reducen en un 20% y no se detectan cambios macroscópicos ni atrofia cerebelosa. La acumulación de neurofilamentos fosforilados parece preceder a la degeneración de las células de Purkinje. Adicionalmente, se distingue degeneración neuronal bilateral y simétrica en los núcleos propioceptivos de la médula oblonga, junto a degeneración axonal secundaria de los tractos espinocerebelosos.

En dos cachorros machos Caniche miniatura con trastornos evidentes de la postura y del equilibrio luego del nacimiento, se detectaron alteraciones en las neuronas cerebelosas, cerebrales y autonómicas, consistentes en degeneración vacuolar y depleción de células de Purkinje, y cambios degenerativos en el núcleo dentado y la corteza cerebral. En uno de ellos también se produjo vacuolización de somas neuronales autonómicos, localizados en el plexo mientérico del intestino delgado.

Un tipo de DCC con compromiso nuclear extrapiramidal, de transmisión autosómica recesiva, ha sido descrita en el Terrier azul de Kerry. Esta condición se ha denominado **degeneración es-triatonigral y cerebeloolivar**. Si bien los signos de compromiso cerebeloso son los que predominan durante el curso de la enfermedad, también se observan cambios degenerativos en los núcleos extrapiramidales y en otros sistemas motores. Los signos clínicos se manifiestan entre las 9 y las 22 semanas de vida, y el curso de la enfermedad es de aproximadamente 1 año. En los animales afectados, la degeneración de las células de Purkinje y de las células granulosas es seguida en forma sucesiva por la afección de los núcleos olivares primero, y del núcleo caudado y la sustancia negra después. La necrosis en estos centros es extensa y se ve macroscópicamente como una masa gelatinosa y cavitada. A nivel microscópico, se observa una marcada depleción neuronal con cavitación en los núcleos olivares,

pérdida de neuronas y gliosis en la sustancia negra y degeneración neuronal de tipo isquémica en el núcleo caudado. Las conexiones anatómicas entre estos centros nerviosos sugieren una forma de degeneración transináptica. Se ha sugerido un tipo de muerte celular por mecanismos excitotóxicos debido a alteraciones en las sinapsis glutamatérgicas.

Degeneraciones neuronales multifocales

Este tipo de abiotrofias, si bien involucran al cerebelo, también producen cambios degenerativos en los núcleos extrapiramidales y en otros sistemas motores (núcleos septales, globo pálido, núcleos subtalámicos, sustancia negra, techo del mesencéfalo, cuerpo geniculado medial, núcleos cerebelosos y vestibulares), con degeneración axonal secundaria.

Un tipo de abiotrofia neuronal multifocal de transmisión autosómica recesiva ha sido descrita en el Collie de manto rugoso. El inicio del cuadro clínico se produce entre las 4 y las 12 semanas de vida, con un rápido deterioro en 1 a 4 semanas. En esta condición, las células granulosas se afectan antes que las de Purkinje. También se encuentran afectados los núcleos cerebelosos, el núcleo olivar caudal, el núcleo vestibular lateral, los núcleos de la formación reticular y las neuronas del cuerno ventral de sustancia gris medular. Adicionalmente, se observan desmielinización y degeneración walleriana en la sustancia blanca de los cordones ventral y lateral de la médula espinal. Se ha postulado como causa de este trastorno un defecto en los canales de potasio.

Se han reportado casos de pérdida neuronal en múltiples regiones del encéfalo en Caniche miniatura, Cocker spaniel y Cairn Terrier. En el Caniche miniatura, entre la 3 y 4 semanas de vida, se manifiestan signos clínicos de compromiso cerebeloso y vestibular, que progresan a un cuadro de tetraplejía espástica en un período que va de 1 a 4 meses. Se observan procesos degenerativos en las células de Purkinje y granulosas, en los núcleos del cerebelo, en las neuronas de la corteza cerebral y en otros núcleos grises a lo largo de todo el SNC.

En el Cocker spaniel dorado, se ha descrito un cuadro hereditario en 4 animales, que se ha denominado **degeneración neuronal multifocal del Cocker spaniel**. El inicio fue aproximadamente al año de edad, con una progresión lenta, de varios meses. Los signos clínicos indicaron compromiso cerebeloso y cerebral, e incluyeron ataxia, tremor, hipermetría, cambios en el comportamiento, deficiencias visuales y propioceptivas, marcha circular y convulsiones. Las lesiones

consistieron en pérdida neuronal a nivel de los núcleos de la base, septales y subtalámicos, el cuerpo geniculado medial, y los núcleos tectales, cerebelosos y vestibulares. También se observaron esferoides axonales y gliosis en la sustancia blanca cerebelosa, el cuerpo calloso, el cuerpo semioval y el fórnix, con degeneración y desmielinización axonales.

En el Cairn terrier se ha descrito con detalle un tipo de degeneración cromatolítica multifocal, que produce un cuadro clínico muy heterogéneo. En un perro, se observó ataxia cerebelosa y paraparesia progresiva con signos de LMNI, con un comienzo a los 5 meses de edad. Otro perro presentó paraparesia episódica, con un cuadro semejante a narcolepsia durante el ejercicio. En ambos casos, las lesiones halladas fueron similares y consistieron en cromatólisis neuronal en la sustancia gris medular, en los ganglios de la raíz dorsal, en los ganglios entéricos, en los núcleos sensitivos y motores del tronco encefálico y en los núcleos del cerebelo.

Conclusiones

Las AEC son un grupo de trastornos crónicos del equilibrio que se caracterizan por la presencia de ataxia como manifestación principal. La ataxia puede ser de origen cerebeloso, de origen sensitivo que afecta las vías propioceptivas espinocerebelosas, o una combinación de ambos. En gran medida se trata de enfermedades hereditarias, aunque existen formas idiopáticas cuya etiología no está aclarada.

La prevalencia de las ataxias es difícil de evaluar. En la población registrada del Terrier de Staffordshire se estima una prevalencia de 1 en 400; en el Viejo pastor inglés los resultados de análisis de pedigrí revelaron que 11 de 49 perros resultaron afectados en 9 camadas (22,5% de animales afectados en la muestra estudiada).

La aplicación de la genética molecular al estudio de las ataxias ha permitido localizar un número de genes responsables de ataxias hereditarias en el genoma canino. El aislamiento de estos genes y la determinación de la naturaleza de las mutaciones subyacentes causantes de la patología han permitido una aproximación biológica de la nosología de las ataxias y una clasificación genética objetiva. El análisis de los distintos genes y mutaciones permite realizar un diagnóstico específico en cada enfermo, lo que conlleva un consejo genético para el paciente y para los criadores, incluida la posibilidad del diagnóstico presintomático. La disponibilidad de toda la información genética y biológica sobre estos síndromes ha de permitir el desarrollo de nuevas terapias con una base científica adecuada.

Lecturas recomendadas

- Abitbol, M., Blot, S. 2010. Method for Diagnosing and Predicting Cerebellar Ataxia. WO Patent WO/2010/001263
- Aye, M.M., Izumo, S., Inada, S., Isashiki, Y., Yamanaka, H., Matsumuro, K., Kawasaki, Y., Sawashima, Y., Fujiyama, J., Arimura, K., Osame, M., 1998. Histopathological and ultrastructural features of feline hereditary cerebellar cortical atrophy: a novel animal model of human spinocerebellar degeneration. *Acta Neuropathol.* 96:379–38
- Barone, G., Foureman, P., de Lahunta, A., 2002. Adult-onset cerebellar cortical abiotrophy and retinal degeneration in a domestic shorthair cat. *J. Am. An. Hosp. Assoc.* 38:51–54.
- Bildfeld, R.J., Mitchell, S.K., de Lahunta, A., 1995. Cerebellar cortical degeneration in a Labrador retriever. *Can. Vet. J.* 36:570–572.
- Braund, K.G., 2003. Degenerative disorders of the Central Nervous System. In: Braund, K.G. (Ed.), *Clinical Neurology in Small Animals – Localization, Diagnosis and Treatment*. International Veterinary Information Service, Ithaca, NY, Available from: <www.ivis.org>.
- Cantile, C., Salvadori, C., Modenato, M., Arispici, M., Fatzer, R., 2002. Cerebellar granulo-prival degeneration in an Italian Hound. *J. Vet. Med., Series A* 49:523–525.
- Carmichael, K.P., Miller, M., Rawlings, C.A., Fischer, A., Oliver, J.E., Miller, B.E., 1996. Clinical, hematologic, and biochemical features of a syndrome in Bernese Mountain Dogs characterized by hepatocerebellar degeneration. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 208:1277–1279.
- Chieffo, C., Stalis, I.H., Van Winkle, T.J., Haskins, M.E., Patterson, D.F., 1994. Cerebellar Purkinje's cell degeneration and coat colour dilution in a family of Rhodesian Ridgeback dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 8:112–116.
- Chen, S., Hillman, D.E., 1989. Regulation of granule cell number by a predetermined number of Purkinje cells in development. *Developmental Brain Research* 45, 137–147.
- Coates, J.R., O'Brien, P., Kline, K.L., Storts, R.W., Johnson, G.C., Shelton, G.D., Petterson, E.E., Abbott, L.C., 2002. Neonatal cerebellar ataxia in Coton de Tuléar dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 16:680–689.
- Cummings, J.F., de Lahunta, A., 1988. A study of cerebellar and cerebral cortical degeneration in miniature poodle pups with emphasis on the ultrastructure of Purkinje cell changes. *Acta Neuropathol.* 75, 61–71.
- Cummings, J.F., de Lahunta, A., Gasteiger, E.L., 1991. Multisystemic chromatolytic neuronal degeneration in Cairn Terrier. A case with generalized cataplectic episodes. *J. Vet. Intern. Med.* 5:91–94.
- Cummings, J.F., de Lahunta, A., More 3rd., J.J., 1988. Multisystemic chromatolytic neuronal degeneration in a Cairn terrier pup. *Cornell Veterinarian* 78, 301–314.
- de Lahunta, A., 1990. Abiotrophy in domestic animals: a review. *Can. J. Vet. Res.* 54:65–76.
- de Lahunta, A., Averill, D.R., 1976. Hereditary cerebellar cortical and extrapyramidal nuclear abiotrophy in Kerry Blue Terriers. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 168:1119–1124.
- de Lahunta, A., Fenner WR, Indrieri RJ, et al. 1980. Hereditary cerebellar cortical abiotrophy in the Gordon Setter. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 177:538–541.
- Di Donato, S., Gellera, C., Mariotti, C. 2001. The complex clinical and genetic classification of inherited ataxias. II Autosomal recessive ataxias. *Neurol. Sci.* 2:219–228.
- Dimakopoulos, A.C., Mayer, R.J., 2002. Aspects of neurodegeneration in the canine brain. *Journal of Nutrition* 132, 1579–1582.
- Filla, A., De Michele, G., Cavalcanti, F., et al. 1996. The relationship between trinucleotide (GAA) repeat length and clinical features in Friedreich ataxia. *Am. J. Hum. Genet.* 59:554–560.
- Gill, J.M., Hewland, M., 1980. Cerebellar degeneration in the Border Collie. *N. Z. Vet. J.* 28:170.
- Hanzlicek, D., Kathman, I., Bley, T. et al. 2003. Cerebellar cortical abiotrophy in American Staffordshire Terriers: Clinical and Pathological features of three cases. *Schweiz Arch. Tierheilkd.* 145:369–375.
- Hartley, W.J., Barker, J.S.F., Wanner, R.A., Farow, B.R.H., 1978. Inherited cerebellar degeneration in the Rough coated collie. *Aust. Vet. Pract.* 8:79–85.
- Higgins, R.J., LeCouter, R.A., Kornegay, J.N., Coates, J.R., 1998. Late-onset progressive spinocerebellar degeneration in Brittany Spaniel dogs. *Acta Neuropathol.* 96:97–101.
- Inada, S., Mochizuki, M., Izumo, S., Kuriyama, M., Sakamoto, H., Kawasaki, Y., Osame, M., 1996. Study of hereditary cerebellar degeneration in cats. *Am. J. Vet. Res.* 57:296–301.
- Jaggy, A., Vandeveld, M., 1988. Multisystem neuronal degeneration in Cocker Spaniels. *J. Vet. Intern. Med.* 2:17–120.
- Johnson, R.P., Neer, M., Partington, B.P. et al. 2001. Familial cerebellar ataxia with hydrocephalus in Bull Mastiffs. *Vet. Radiol. Ultrasound.* 42:246–249.
- Koeppen, A.H. 1998. The hereditary ataxias. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 57:531–543.
- Kortz, G.D., Meier, W.A., Higgins, R.J., French, R.A., McKiernan, R., Fatzer, R., Zachary, J.F., 1997. Neuronal vacuolation and spinocerebellar degeneration in young Rottweiler dogs. *Vet. Pathol.* 34:296–302.
- LeCouter, R.A., Kornegay, J.N., Higgins, R.J. 1988. Late onset progressive cerebellar degeneration of Brittany Spaniel dogs. In *Proceedings 6th Annu. Med. Forum.* 657–658.
- Montgomery, D.L., Storts, R.W., 1984. Hereditary striatonigral and cerebello-olivary degeneration of the Kerry Blue Terrier. II. Ultrastructural lesions in the caudate nucleus and cerebellar cortex. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 43:263–275.
- Montgomery, D.L., Storts, R.W., 1983. Hereditary striatonigral and cerebello-olivary degeneration of the Kerry Blue Terrier. I. Gross and light microscopic central nervous lesions. *Vet. Path.* 20:143–159.
- Olby, N., Blot, S., Thibaud, J.L., Phillips, J., O'Brien, D.P., Burr, J., Berg, J., Brown, T., Breen, M., 2004. Cerebellar cortical degeneration in adult American Staffordshire Terriers. *J. Vet. Intern. Med.* 18:201–208.
- Palmer, A.C., Blakemore, W.F. 1989. A progressive neuronopathy in the young Cairn terrier. *J. Small An. Pract.* 30:101–106.
- Perille, A.L., Baer, K., Joseph, R.J., et al. 1991. Postnatal cerebellar cortical degeneration in Labrador Retriever puppies. *Can. Vet. J.* 32:619–621.
- Ranum, L.P.W., Lundgren, J.K., Gomez, C., et al. 1995. Spinocerebellar ataxia type 1 and Machado Joseph's disease: incidence of CAG expansions among adult-onset ataxia patients from 311 families with dominant, recessive or sporadic ataxia. *Am. J. Hum. Genet.* 57:603–608.
- Resibois, A., Poncelet, L., 2004a. Olivopontocerebellar atrophy (OPCA) in two adult cats, sporadic cases or new genetic entity. *Vet. Pathol.* 41:20–29.
- Resibois, A., Poncelet, L., 2004b. Purkinje cell neuroaxonal dystrophy similar to nervous mutant mice phenotype in two sibling kittens. *Acta Neuropathol.* 107:553–558.
- Sandy, J.R., Slocombe, R.F., Mitten, R.W., Jedwab, D., 2002. Cerebellar abiotrophy in a family of Border collie dogs. *Vet. Pathol.* 39:736–738.
- Shichiro, I., Masami, M., Shuji, I., et al. 1996. Study of hereditary cerebellar degeneration in cats. *Am. J. Vet. Res.* 57:296–301.
- Silveira, I., Miranda C., Guimaraes, L. et al. 2002. Trinucleotide repeats in 202 families with ataxia. A small expanded (CAG) allele at the SCA17 locus. *Arch. Neurol.* 59:623–629.
- Sinke, R.J., Ippel, E.F., Diepstraten, C.M. et al. 2001. Clinical and molecular correlations in spinocerebellar ataxia type 6. *Arch. Neurol.* 1839–1844.
- Siso, S., Hanzlicek, D., Fluehmann, G., Kathmann, I., Tomek, A., Papa, V., Vandeveld, 2006. M. Neurodegenerative diseases in domestic animals: A comparative review. *The Veterinary Journal.* 171: 20–38.

- Speciale, J., deLahunta, A. Cerebellar degeneration in a mature Staffordshire Terrier. 2003. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 39:459-462.
- Steinberg, H.S., Troncoso, J.C., Cork, L.C., Price, D.L., 1981. Clinical features of inherited cerebellar degeneration in Gordon Setters. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 179:886-890.
- Steinberg, H.S., Van Winkle, T., Bell, J.S., de Lahunta, A., 2000. Cerebellar degeneration in Old English Sheepdogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 217:1162-1165.
- Summers, B.A., Cummings, J.F., de Lahunta, A., 1995. *Veterinary Neuropathology*. Mosby, St. Louis.
- Tatalick, L.M., Marks, S.L., Baszler, T.V., 1993. Cerebellar abiotrophy characterized by granular cell loss in a Brittany. *Vet. Pathol.* 30:385-388.
- Thibaud, J-L., Delisle, F., Gray, F. et al. 2002. Cerebellar ataxia in American Staffordshire Terriers. *European Society of Veterinary Neurology. 15th Annual Symposium*, Philadelphia.
- Tipold, A., Fatzer, R., Jaggy, A., Moore, P., Vandeveld, M., 2000. Presumed immune-mediated cerebellar granulopri- val degeneration in the Coton de Tuléar breed. *J. Neuroimmunol.* 110:130-133.
- Thomas, J.B., Robertson, D. 1989. Hereditary cerebellar abiotrophy in Australian kelpie dogs. *Aust. Vet. J.* 66:301-302.
- Troncoso, J.C., Cork, L.C., Price, D.L. Canine inherited ataxia: ultrastructural observations. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1985:44:165-175.
- van der Merwe, L.L., Lane, E., 2001. Diagnosis of cerebellar cortical degeneration in a Scottish terrier using magnetic resonance imaging. *J. Small An. Pract.* 42:409-412.
- Van Tongern, S.E., van Vonderen, I.K., van Ness, J.J., et al. 2000. Cerebellar cortical abiotrophy in two Portuguese Podenco littermates. *Vet. Q.* 22:172-174
- Vite, C.H., Dayrell-Hart, B., Lexa, F., Roy, K., Van Winkle, T., Steinberg, S.A., 1996. Atypical disease progression and MR imaging of a Kerry Blue Terrier with cerebellar cortical and extrapyramidal nuclear abiotrophy. *Progress in Veterinary Neurology.* 7:12-15.
- Vuillaume, I., Devos, D., Schraen-Maschke, S. et al. 2002. A new locus for spinocerebellar ataxia (SCA21) maps to chromosome 7p21.3-p15.1. *Ann. Neurol.* 52:666-670.
- Willoughby, K., Kelly, D.F., 2002. Hereditary cerebellar degeneration in three full sibling kittens. *Vet. Rec.* 151:295-298.
- Yang, Y., Arbtan, K.D., Carmichael, K.P., Orlando, R., 1998. Is canine hepatocerebellar degeneration syndrome an animal model for carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome in humans. An example of sequencing glycoprotein glycans with mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry.* 12:571-579.
- Yasuba, M., Okimoto, K., Iida, M. et al. 1988. Cerebellar cortical degeneration in Beagle dogs. *Vet. Pathol.* 25:315-317.
- Zaal, M.D., van den Ingh, T.S., Goedegebuure, S.A., van Nes, J.J., 1997. Progressive neuronopathy in two Cairn terrier littermates. *Vet. Q.* 19:34-36.

Meningiomas en gatos.

Revisión del tratamiento quirúrgico y su técnica en el Centro Médico Veterinario Buenos Aires (Argentina) durante el período 2000-2009

Andrés Patricelli¹, Rubén Peña²

¹ Veterinario. Universidad de Buenos Aires (UBA). Miembro Fundador y Vicepresidente de NEUROVET Argentina. Miembro de la Asociación Latinoamericana de Neurología Veterinaria - NEUROLATINVET. Docente del Área Enfermedades Quirúrgicas en la UBA. Jefe del Servicio de Neurología y Neurocirugía del Centro Médico Veterinario Buenos Aires. e-mail: drpatricelli@fvvet.uba.ar

² Veterinario. Universidad de Buenos Aires (UBA). Miembro Fundador y Tesorero de NEUROVET Argentina. Miembro de la Asociación Latinoamericana de Neurología Veterinaria - NEUROLATINVET. Ex docente y cirujano del Hospital Escuela FCV, UBA. Cirujano del equipo de Neurología del Centro Médico Veterinario Buenos Aires.

Introducción

Los meningiomas son los tumores intracraneanos más frecuentes en los felinos. Derivan de las meninges que recubren el encéfalo y, en los gatos, se caracterizan por comprimir el tejido cerebral sin invadirlo. No suelen metastatizar, aunque en la bibliografía se han descrito meningiomas múltiples en esta especie, y en algunos casos se ha encontrado imposibilidad de remover completamente la neoplasia debido a su profundidad. En el Centro Médico Veterinario Buenos Aires (CMVBAs) de Argentina se ha intentado tratarlos en forma quirúrgica desde el año 2000, a partir de las experiencias exitosas realizadas por colegas en los Estados Unidos. Este artículo describe el protocolo de tratamiento estándar para los meningiomas felinos supratentoriales extra-axiales. Para ello, se han estudiado los datos de historia clínica de 7 casos operados en el CMVBAs.

Si bien la bibliografía afirma que los meningiomas son tumores de lento desarrollo asociados a signos neurológicos progresivos, la mayoría de los animales atendidos desarrollaron signos agudos o subagudos incluyendo convulsiones, alteraciones conductuales, deambulación compulsiva y en círculos, presión de la cabeza contra objetos inanimados, ceguera y maullidos constantes. En las evaluaciones neurológicas, se encontraron alteraciones del estado de conciencia de grado leve, deficiencias en la respuesta de amenaza y pruebas de posicionamiento anormales. Es probable que estos hallazgos se deban a la compresión cerebral que produce la masa tumoral en una zona determinada, junto a signos que deriven del aumento de presión intracraneana secundaria a la obstrucción del flujo normal del líquido cefalorraquídeo (LCR). La agudización podría ocurrir por isquemia cerebral regional producto de compresión vascular, edema peritumoral, hemorragia por ruptura de vasos sanguíneos, o aumento abrupto de

la presión intracraneana por obstrucción del flujo del LCR.

Materiales y método

Se realizó una revisión del protocolo a partir de 7 gatos operados de meningioma cerebral entre los años 2000 y 2009. Todos los animales fueron evaluados clínica y neurológicamente antes de la cirugía. El chequeo previo incluyó análisis de sangre (hemograma y bioquímica sanguínea), Rx de tórax y ecografía abdominal, y tomografía computada (TC) o resonancia magnética (RM) cerebral para identificar el tumor (Figuras 1, 2, 3 y 4).

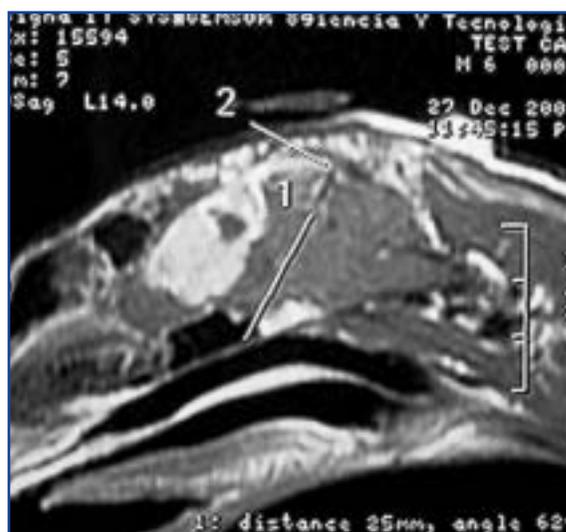


Figura 1

El tratamiento médico inicial consistió en la administración de anticonvulsivantes para los que sufrían crisis convulsivas, glucocorticoides por vía oral en todos los casos, y diuréticos orales en casos puntuales, con el objetivo de proteger al paciente de las crisis, disminuir la producción de LCR, y reducir el edema cerebral. En la mayoría

de estos animales, la evolución con este tratamiento fue favorable. Los signos neurológicos tendieron a disminuir notablemente, pero durante un lapso relativamente breve (algunas semanas). Debido a esto es que la opción quirúrgica, con el objeto de lograr no sólo la descompresión cerebral sino la remoción completa de la masa neoplásica, adquirió importancia como tratamiento definitivo de la enfermedad.

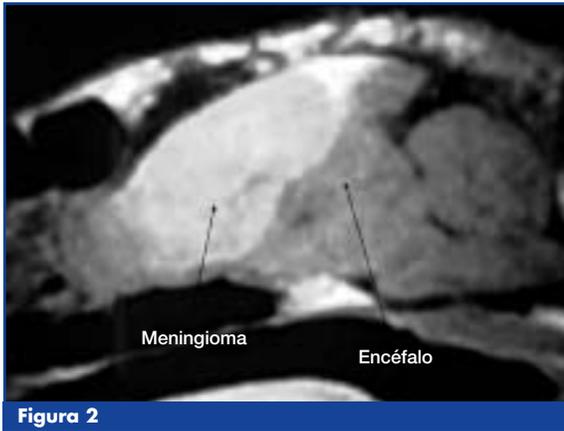


Figura 2

Una vez programada la intervención quirúrgica, se citó a los propietarios 90 minutos antes de la hora estipulada. Se realizaron la evaluación preanestésica junto con la evaluación neurológica para categorizar al animal y poder efectuar controles neurológicos seriados posquirúrgicos. Se colocó un catéter endovenoso calibre 22 en la vena cefálica antebraquial, y se inició un protocolo prequirúrgico de disminución de presión intracraneana, 1 hora antes de la operación. Se administró manitol a dosis de 1 g/kg en infusión intravenosa durante 20 minutos seguido de furosemida 1 mg/kg en bolo aplicado al finalizar el manitol.

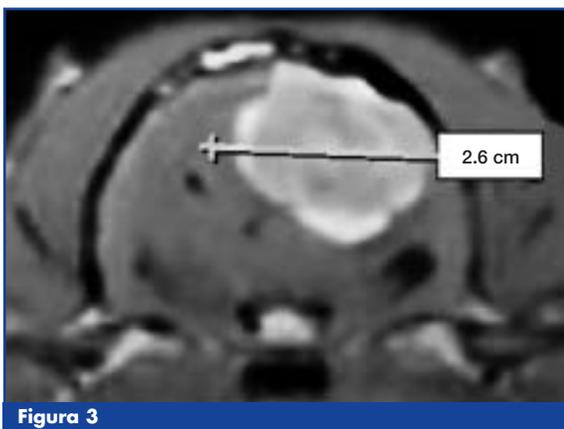


Figura 3

La anestesia se realizó mediante inducción con propofol o máscara con sevoflurano, y el mantenimiento con fentanilo más halotano, isoflurano o sevoflurano. Los protocolos están estandarizados

por nuestro equipo de anestesiólogos a cargo del Dr. Pablo Otero.

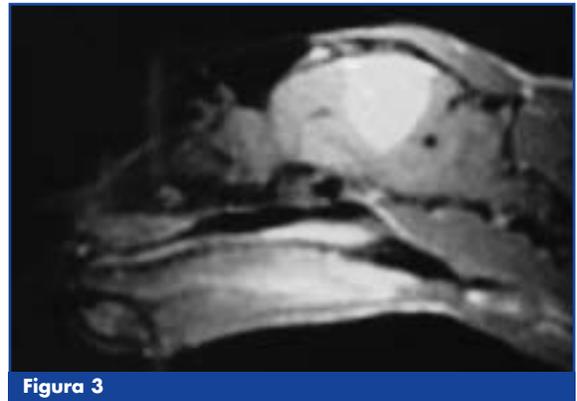


Figura 3

La posición quirúrgica se adecuó a cada caso, según el abordaje previamente elegido por el cirujano, mediante un aparato de sostén cefálico al que se fija el maxilar con el objeto de mantener elevada la cabeza, para no obstruir el flujo venoso yugular, lo que redundaría en hipertensión endocraneana intraquirúrgica (Figura 5).

El abordaje quirúrgico se determinó de acuerdo con la localización de la masa, aunque el rostral es el que suele permitir la mayor exposición del encéfalo en los gatos. La craneotomía se realizó mediante un torno eléctrico y fresones de 2 mm y 4 mm., y se amplió el orificio original mediante pinzas gubias de distinto tamaño (Figura 6).

La hemostasia del hueso esponjoso, en los casos de hemorragia profusa, se logró mediante cera para huesos. Posteriormente, se efectuó la durotomía con tijeras de Stevens, pinza de microcirugía y tijeras de Castroviejo, para separar la neoplasia del tejido cerebral no patológico mediante disección gentil y roma, y se extrajo la masa junto con la meninge adherida (Figura 7).



Figura 5



Figura 6



Figura 7

Para la hemostasia meníngea y del tejido encefálico se utilizó un coagulador bipolar. Finalmente, se procedió al lavado profuso del defecto con solución fisiológica y se controló que no hubiese sangrado. La craniectomía se reparó mediante la recolocación del músculo temporal unido a su fascia, por medio de puntos simples con mononailon 5/0 (Figura 8). El tejido subcutáneo y la piel se sintetizaron con igual material.

Los gatos intervenidos se colocaron en una jaula acolchada ad-hoc, con collar isabelino N°1 para evi-



Figura 8

tar autotraumatismos durante el despertar, y quedaron en observación en la sala de cuidados intensivos durante 24 horas (Figura 9).



Figura 9

Se instauró un tratamiento preventivo con ampicilina 25 mg/kg cada 8 horas, tramadol 2 mg/kg cada 8 horas, y dexametasona 4 mg totales/gato (1 sola dosis), durante el primer día. Luego, el paciente se retiró a su domicilio con collar isabelino para protección de la región quirúrgica. El protocolo medicamentoso domiciliario consistió en prednisolona 10 mg, a razón de ½ comprimido cada 12 horas durante 5 días, ½ comprimido cada 24 horas durante 5 días, ¼ de comprimido cada 24 horas durante 5 días, y ¼ comprimido cada 48 horas durante 10 días. La utilización de fenobarbital oral se decidió de acuerdo con cada caso en particular, tomando en cuenta la presentación previa de convulsiones, las posibles complicaciones durante el acto quirúrgico, y la recuperación posquirúrgica durante las primeras 24 horas. No se utilizaron diuréticos orales posquirúrgicos.

Los puntos de la sutura en piel se retiraron a los 10 días y, a partir de ese momento, se sugirieron controles neurológicos semanales durante 1 mes (Figura 10).



Figura 10

Resultados

En todos los casos, las neoplasias fueron extra-axiales, supratentoriales, de consistencia fibroelástica, y de un tamaño considerable comparándolas con el tejido encefálico normal (mayores de 1 cm x 1cm) (Figura 11).



Figura 11

Los pacientes ingresaron con un estado neurológico aceptable, recibiendo tratamiento antiinflamatorio con prednisolona oral. En aquellos pacientes que padecían convulsiones, también se administró fenobarbital por vía oral junto al corticoide. La edad media de los gatos operados fue de 14,8 años. Todos superaron la intervención quirúrgica satisfactoriamente y no tuvieron complicaciones en las 24 horas posteriores que estuvieron en la sala de cuidados intensivos. En 2 casos no se logró extraer el meningioma por completo debido a la localización profunda. Todos los animales recibieron el alta clínico-quirúrgica al mes, libres de signos neurológicos. Sólo 2 pacientes realizaron el estudio de imágenes de control que se les indicó 4 meses después de la cirugía. En uno de ellos, la tomografía computada reveló residuos del meningioma con una extracción de la masa superior al 90%. En el otro, la

imagen de resonancia magnética mostró completa escisión tumoral (Figura 12 A y B, antes de la cirugía; C y D, después de la cirugía).



Figura 12 B



Figura 12 C



Figura 12 A



Figura 12 D

La supervivencia de los pacientes se consideró muy buena. El primer gato murió a los 2 años de operado (17 años de edad) debido a un síndrome urémico por insuficiencia renal crónica y, hasta ese momento, no había tenido recurrencia de sus alteraciones neurológicas. El segundo gato, que había evidenciado remanencia del tumor en la TC de control, comenzó con convulsiones parciales aisladas a los 20 meses de la cirugía y los propietarios decidieron su eutanasia. En el otro paciente en el cual no se logró escindir completamente el tumor, los signos recurrieron a los 18 meses de intervenido. En la RM de control de ese animal, se observó una neoplasia de las mismas características que la primera, en similar localización, pero de mayor tamaño. El resto de los gatos siguen con vida hasta hoy y ninguno ha recurrido con signología neurológica. El más longevo es una hembra de 17 años que por estos días está sufriendo signos de falla cardíaca debido a cardiomiopatía.

El paciente en el que se observó evidente recurrencia del meningioma fue operado nuevamente a los 21 meses de la primera intervención, y la masa pudo extraerse en forma completa. Sin embargo, el gato continúa hasta el día de hoy medicado con fenobarbital oral, ya que al intentar disminuir la dosis presenta recurrencia de sus crisis convulsivas generalizadas severas.

Conclusiones

Si bien los meningiomas en los gatos gerontes son de aparición frecuente y provocan signos neurológicos preocupantes, la posibilidad de contar con métodos complementarios de diagnóstico por imágenes en nuestro medio veterinario de Buenos Aires, permite que éstos puedan diagnosticarse con precisión y su extracción quirúrgica se torna factible.

En nuestra experiencia, aquellos tratamientos médicos dirigidos a paliar la compresión cerebral de la masa en general son infructuosos a mediano plazo.

Los felinos con esta enfermedad suelen sufrir signos agudos o subagudos. Es posible que, como todos los gatos de este estudio eran mayores de 12 años, los signos en realidad hayan sido insidiosos y de lenta progresión pero no se evidenciaron hasta que la magnitud de la masa fue importante y los propietarios detectaron cambios innegables que no se podían atribuir sólo a la edad. Esto coincide con que todos los meningiomas encontrados tenían un tamaño muy importante, con lo que pudieron haberse desarrollado crónicamente (Figuras 13 y 14).

Es probable que el protocolo prequirúrgico con manitol y furosemida no sea estrictamente necesario y pueda limitarse su aplicación sólo a pacientes con signos neurológicos severos.

El procedimiento quirúrgico fue exitoso en todos los casos. No hubo complicaciones anestésicas, pre, intra, ni posquirúrgicas.

La recuperación de todos los pacientes fue rápida, satisfactoria, y ninguno presentó signos neurológicos durante la internación.

Los resultados histopatológicos revelaron diferentes variantes de meningiomas.

En un caso, se sospechó la recurrencia de la enfermedad a los 2 años de la cirugía, ya que la gata había comenzado nuevamente con alteraciones del sensorio y deambulación compulsiva. Los propietarios decidieron la eutanasia, a pesar de que se les sugirió la reoperación de la paciente. En el otro caso en el que recurrieron los signos (crisis convulsivas generalizadas severas), se logró realizar una nueva RM y se encontró una probable recidiva del meningioma operado 21 meses antes. Los propietarios resolvieron darle una nueva oportunidad al gato. Se logró extraer completamente un meningioma de más de 2 cm. El paciente mejoró, se mantiene sin crisis, pero hasta el momento no ha podido dejar la medicación anticonvulsiva.



Figura 13



Figura 14

La supervivencia de los pacientes operados superó las expectativas brindadas por los datos bibliográficos del hemisferio norte, aunque en dichos estudios posiblemente la supervivencia haya estado influenciada por enfermedades concurrentes, ya que no debe olvidarse que suele tratarse de pacientes muy gerontes. Ninguno de los casos ha presentado metástasis a distancia. Es posible que alguna de las dos recurrencias (una sólo sospechada) se trate de una metástasis local.

Ninguno de los gatos operados recibió quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, ni adyuvancia alguna, ni previamente al acto quirúrgico, ni después.

Creemos que la cirugía intracraneana es el método terapéutico de elección en pacientes felinos con neoplasias cerebrales supratentoriales, extra-axiales, compatibles con meningiomas, observados en TC o RM. El procedimiento es sencillo y rápido para un equipo quirúrgico especializado en neurocirugía encefálica (Figura 15 A y B).

El pronóstico posquirúrgico es de bueno a excelente a largo plazo. Los signos neurológicos previos suelen tener una mejoría notable y la mayoría de los pacientes pueden mantenerse sin medicación alguna.

Lecturas recomendadas

- Bojrab J. 1990. Current Techniques in Small Animals Surgery. Fourth Edition. Lippincott Williams & Wilkins.
- Fossum T. 2002. Small Animal Surgery. Second Edition. Mosby Elsevier.
- Gordon LE, Thacher C, Matthiesen DT, Joseph RJ. 1994. Results of craniotomy for the treatment of cerebral meningioma in 42 cats. *Vet. Surg.* Vol.23. Pag. 94-100.
- Luginbuhl H. 1961. Studies on meningiomas in cats. *Am J Vet Res.* 22:1030-1040. PubMed
- Niebauer G. 1991. Evaluation of craniotomy in dogs and cats. *J Am Vet. Med Assoc.* 198:89.
- Slatter D. 2000. Textbook of small animal surgery. WB Saunders.
- Zaki FA, Hurvitz AI. 1976. Spontaneous neoplasms of the central nervous system of the cat. *J Small Anim Pract.* (12):773-782. PubMed



Figura 15 A



Figura 15 B

Evaluación de la eficacia del Fenobarbital P 100 mg “Brouwer” en el tratamiento de la epilepsia idiopática en caninos

Fernando C. Pellegrino, MV, PhD

Profesor Titular Facultad Ciencias Veterinarias - UBA. Especialista en Docencia Universitaria.

Socio Fundador y Vicepresidente de la Asociación Latinoamericana de Neurología Veterinaria - NEUROLATINVET.

Socio Fundador y Presidente de la Asociación Argentina de Neurología Veterinaria - NEUROVET Argentina.

Principios generales de la terapia anticonvulsivante

La decisión de iniciar una terapia farmacológica anticonvulsivante debe basarse en la frecuencia y gravedad de las convulsiones, en las características del electroencefalograma (EEG) interictal, así como también en la preocupación que las crisis causen al propietario. En general, no debe medicarse a un animal que presente una crisis epiléptica única u ocasional, aunque sí debe iniciarse rápidamente la investigación diagnóstica.^{17,19,20}

La terapia anticonvulsivante está indicada primariamente en animales con epilepsia idiopática o criptogenética. Las crisis resultantes de desórdenes cerebrales estructurales requieren terapia adicional, que variará según la causa de la enfermedad. Debe evitarse el uso de anticonvulsivantes cuando el origen de las crisis cerebrales es extracraniano; en estos casos la terapia debe dirigirse hacia la causa primaria de la convulsión.^{3,12,13,14,17,19,20,24,30}

Si bien lo ideal es la eliminación completa de las crisis epilépticas, un objetivo más realista es la disminución de la frecuencia y la intensidad de ellas, sin causar efectos colaterales indeseables que disminuyan la calidad de vida del animal. La mayoría de los fármacos antiepilépticos provoca ligera sedación, polidipsia, poliuria y polifagia. Los propietarios deben tener algún tipo de noción acerca del período de acumulación de las medicaciones utilizadas, de su vida media y de sus efectos sobre los sistemas enzimáticos del hígado. Es común que se requieran evaluaciones periódicas y ajustes de dosis para alcanzar efectos óptimos.^{17,19,20,30}

Aunque la terapia anticonvulsivante probablemente reduzca la frecuencia y gravedad de las convulsiones, los propietarios deben saber que en un 20-30% de los casos las crisis no pueden ser controladas en forma adecuada.^{4,12,17,19,20} En estos animales, debe buscarse la alternativa terapéutica o la combinación de fármacos más efectiva, pero nunca se debe abandonar el tratamiento. Esto se

debe a que la mayoría de los fármacos anticonvulsivantes, además de su efecto antiepiléptico, poseen un efecto antiepiléptógeno o neuroprotector. Este consiste en el aumento de la resistencia a la apoptosis (muerte celular programada -MCP-) a la que llevan las crisis cerebrales por medio de diversos mecanismos. Por estos motivos, aunque el animal no se halle por completo libre de crisis epilépticas, el daño que ellas provocan será considerablemente menor si se encuentra medicado, pues se evita el deterioro neuronal progresivo.^{11,17}

Ante la expectativa del propietario acerca de la factibilidad de curación de su mascota, datos provenientes de la Medicina Humana indican que si un paciente tratado se mantiene libre de crisis durante un período prolongado (3 a 5 años), con EEG periódicos dentro de parámetros razonablemente normales, puede disminuir la dosis de su medicación gradualmente hasta abandonarla en un lapso de 3 a 6 meses. Con este esquema, 1 de 4 pacientes logra una presunta curación, que implica el abandono completo de la medicación anticonvulsivante.^{6,21,25} Nuestra experiencia indica que algunos animales con epilepsia idiopática o criptogenética pueden lograr este objetivo, al igual que un estudio realizado en perros Labrador retriever.³ Otro estudio llevado a cabo en base a una población hospitalaria indica que el 30-40% de los animales epilépticos quedó libre de convulsiones con tratamiento antiepiléptico.²⁶ En un estudio sobre 30 gatos con trastornos epilépticos, luego del tratamiento, 7 de ellos no tuvieron más convulsiones, mientras que otros 6 mejoraron su condición en términos de alargamiento del período interictal.²³ Pero lo más frecuente es que se requiera medicación diaria por el resto de la vida del paciente.^{2,17,19,20}

El **fenobarbital** es considerado como la droga de elección en los caninos y en los felinos.^{1,17,18,19,20,23,24,27,28,30} Este fármaco es el prototipo del grupo de barbitúricos que poseen actividad antiepiléptica específica a dosis inferiores a las que producen sueño. Es eficaz en crisis tonicoclónicas

generalizadas (TCG) y tiene valor limitado en el control de las crisis parciales simples.

Como todo barbitúrico, el fenobarbital es desde el punto de vista químico una diamida cíclica de 6 miembros, derivado de la estructura del ácido barbitúrico (malonilurea). Su denominación sistemática es 5-etil-5-fenil-2,4,6-(1H,3H,5H) pirimidina triona. Es un ácido débil, con un $Pka = 7,3$. El grupo fenilo de la posición 5 dota al fenobarbital de una actividad antiepiléptica específica. Además de la acción sedante-hipnótica y anestésica propia de todos los barbituratos, el fenobarbital presenta acción anticonvulsiva, a dosis inferiores a las hipnóticas. Suprime la fase tónica de la respuesta al electroshock, y aumenta el umbral de electroshock necesario para producir convulsiones. Es capaz de deprimir la actividad de ciertos focos y reduce los fenómenos de propagación, lo que indica que actúa sobre neuronas anormalmente activas.^{5,15} El mecanismo de acción no está totalmente aclarado, y se supone que está relacionado en parte con el responsable de la acción hipnosedante. El fenobarbital actúa como estabilizante de la membrana neuronal por afinidad fisicoquímica por los lípidos de membrana, afectando su permeabilidad y flujo iónico. A nivel presináptico, reduce la entrada de calcio en la neurona y, con ello, la exocitosis de neurotransmisores, mientras que de modo no sináptico reduce la conductancia a los iones Na^+ y K^+ , bloqueando las descargas repetidas. Los estudios a nivel celular muestran depresión de la transmisión sináptica, sin disminución de la excitabilidad neuronal, pero esta acción no es uniforme en todas las neuronas. Además de esta acción "inespecífica", el fenobarbital actúa a nivel postsináptico facilitando la inhibición mediada por GABA y reduciendo la excitación producida por glutamato y/o acetilcolina. A las dosis empleadas en la clínica, este mecanismo postsináptico es el predominante.³¹

La dosis inicial indicada en los caninos es de 3 a 5 mg/kg/día en 2-3 tomas, y 1 a 2 mg/kg/día en 2-3 tomas en los felinos. Los niveles terapéuticos tardan unos 10 días en alcanzarse y el estado de equilibrio se produce en 14-21 días; este período es necesario para cada ajuste de dosis. En este tiempo, aún sin alcanzar niveles terapéuticos, se observan los efectos colaterales (sedación, ataxia, polifagia, poliuria, polidipsia). Luego del período de acumulación, el animal se acostumbra y deja de presentar ataxia y sedación. Persisten los demás efectos, principalmente la polifagia.^{17,18,19,20}

La absorción por vía oral es completa pero algo lenta, y la máxima concentración plasmática aparece 9-10 horas después de una sola dosis oral.³ La unión a proteínas plasmáticas se produce en un 40-60% de la concentración total presente en el plasma. En el cerebro, se alcanza rápidamente una concentración igual a la plasmática debido a su afi-

nidad por los lípidos y proteínas cerebrales. El volumen aparente de distribución es de 0,5 L/kg.⁷ El 25% de la dosis se excreta inalterada por el riñón; esta excreción es dependiente del pH y la fracción excretada aumenta con la alcalinización de la orina. El principal metabolito es el derivado p-hidroxifenílico, que se excreta en forma de glucurónido. La semivida es larga, de 2 a 6 días.

Si el animal en tratamiento padece crisis seriadas o con una frecuencia muy alta que impide la espera hasta la acumulación del fenobarbital, se puede optar por acumular el fármaco en forma rápida, o por su combinación con un anticonvulsivante de acción inmediata como, por ejemplo, una benzodiacepina. La acumulación rápida se realiza por vía EV, a partir de la siguiente fórmula:^{17,19,20,30}

$$\text{Peso del animal} \times 0,8 \text{ (volumen de distribución)} \\ \times \text{concentración sérica deseada}$$

El fenobarbital se metaboliza en el hígado (vías oxidativas, mediante el sistema de enzimas microsomas del citocromo P-450), y su uso sistemático produce inducción enzimática hepática^{17,30} con autoinducción, por lo que sus niveles séricos deben ser monitorizados en forma periódica para mantener una concentración adecuada. La dosis debe ajustarse en base al análisis del suero colectado poco antes (aproximadamente 1 hora) de la siguiente dosis.^{12,13,17,19,20,30} La concentración sérica recomendada es de 15 a 45 $\mu\text{g/ml}$, aunque en los animales que no están libres de convulsiones conviene mantener la concentración entre 30 y 40 $\mu\text{g/ml}$ durante 2 meses, tiempo en el cual podrá ser valorado el efecto del fenobarbital.^{12,13,17,19,20,23,26}

Los principios generales respecto a la relación entre los niveles plasmáticos y la dosis administrada pueden establecerse del siguiente modo:

- niveles inferiores a 10 $\mu\text{g/ml}$ tienen escasa o nula eficacia en el control de las crisis;
- niveles de 10-15 $\mu\text{g/ml}$ pueden ser suficientes para controlar a pacientes con epilepsias leves. Si con estos niveles se observan efectos secundarios y éstos no son transitorios, puede ser conveniente cambiar de fármaco antiepiléptico;
- con niveles de 15-25 $\mu\text{g/ml}$ pueden controlarse la mayor parte de los pacientes. Si se observan efectos secundarios no transitorios puede ensayarse una reducción de la dosis para que desaparezcan estos efectos con niveles que todavía sean efectivos frente a las crisis;
- concentraciones plasmáticas de 25-40 $\mu\text{g/ml}$ pueden ser necesarias para controlar algunos pacientes con epilepsias más severas. Se observan con frecuencia efectos tóxicos, especialmente somnolencia al iniciar el tratamiento, pero suelen desaparecer cuando éste se continúa;
- por encima de 45 $\mu\text{g/ml}$ no está demostrado

que aumente la eficacia terapéutica, pero sí se incrementa la frecuencia de presentación de efectos tóxicos. La mínima concentración plasmática del fármaco que se ha visto asociada a sobredosis mortal ha sido 60 µg/ml.

Una vez realizado el dosaje de fenobarbital, la dosis nueva puede calcularse por medio de la siguiente fórmula:^{17,19,20,30}

$$\text{Dosis nueva} = \text{Dosis actual} \times \frac{\text{Concentración deseada}}{\text{Concentración medida}}$$

La dosis de fenobarbital se puede incrementar paulatinamente hasta un máximo de 10 mg/kg (para los felinos)^{18,19,20,26} a 18-20 mg/kg (para los caninos)^{12,13,14,19,20,22,26} antes de considerar a un individuo refractario al tratamiento.^{12,13,17,19,20} Cuando las concentraciones séricas superan los 45 µg/ml se empiezan a observar los efectos indeseables del fármaco, fundamentalmente ataxia, sedación y, potencialmente, hepatotoxicidad.^{1,17,19,20,26}

Todos los valores mencionados deben servir como guía, y para cada animal debe privar el criterio clínico; algunos pacientes pueden manejarse bien con concentraciones séricas por debajo del rango recomendado y otros, por el contrario, pueden sufrir efectos colaterales con concentraciones inferiores al rango mencionado.

Los animales en tratamiento con fenobarbital deben ser controlados aproximadamente cada 6 meses mediante un hemograma completo, bioquímica sanguínea y determinación del nivel sérico.^{17,19,20,22,26,30} Las reacciones adversas dependientes de la dosis administrada descritas en seres humanos consisten en sedación (que se produce en todos los pacientes al inicio del tratamiento), falta de concentración, y otros efectos propios de fármacos con actividad hipnosedante; a dosis altas se manifiestan ataxia y nistagmo.²⁹ En los niños, se evidencian irritabilidad e hiperactividad, y en los ancianos, confusión y agitación.¹⁰ Los efectos tóxicos sin relación con la dosis consisten en: erupción escarlatiforme, que se presenta en el 1-2% de los casos, y dermatitis exfoliativa; porfiria en pacientes predispuestos (debido a la inducción de la síntesis del grupo hemo); hepatomegalia; y depleción de ácido fólico, vitamina D y protrombina, lo que causa, respectivamente, la presentación de anemia megaloblástica, osteomalacia y hemorragias en recién nacidos descendientes de madres tratadas. Tras un tratamiento crónico, el fenobarbital puede precipitar una crisis de status epilepticus.⁸

En estudios con animales que recibieron tratamiento prolongado (27-29 semanas), se observó elevación moderada pero significativa de los niveles de FAS y GPT (ALT), aumento transitorio de GGT y disminución transitoria de los niveles de albúmina. No se verificaron cambios significativos

en los valores de GOT (AST), bilirrubina ni ácidos biliares. Las radiografías revelaron moderado incremento del tamaño del hígado en la mayoría de los perros, mientras que el examen ultrasonográfico no evidenció cambios en su ecogenicidad o arquitectura. Tampoco se hallaron lesiones histopatológicas que sugirieran daño hepático.^{8,16} Los aumentos de FAS y GPT (ALT) se resolvieron 3-5 semanas luego de suspender la medicación.¹⁶ No obstante, se han descrito casos de hepatotoxicidad, la cual se manifiesta por signos como letargia, ataxia, ictericia, ascitis, disminución de albúmina, aumentos relativos más importantes de ALT que de FAS, incremento de ácidos biliares séricos y niveles séricos crecientes de fenobarbital a pesar de una dosis oral constante.^{1,13,17,19,20,30,32} Cuando se sospecha hepatotoxicidad, debe utilizarse medicación alternativa que no se metabolice en el hígado. No se ha informado sobre hepatotoxicidad en el gato.²⁷

En uno de los estudios, también se observó que el fenobarbital produce efectos directos e indirectos sobre el perfil tiroideo. Se describieron incrementos significativos de los valores séricos de TSH y colesterol y descenso de los niveles de T₄ y T₄ libre. Los cambios en el perfil tiroideo (TSH, T₄ y T₄ libre) persistieron entre 1 y 4 semanas luego de suspender la administración de fenobarbital, para volver luego a la normalidad, mientras que los niveles de colesterol lo hicieron entre 3 y 5 semanas posteriores a la supresión de la medicación.⁹

Este trabajo tiene como objetivo determinar la eficacia del Fenobarbital P 100 mg "Brouwer" en el control de la frecuencia e intensidad de las crisis epilépticas en perros con epilepsia idiopática. Para ello, se analizaron las siguientes variables:

- el porcentaje de perros epilépticos idiopáticos medicados con Fenobarbital P 100 mg "Brouwer" que alcanzaron un control satisfactorio de las crisis. Se entiende por control satisfactorio una frecuencia de 1 convulsión cada más de 8 semanas;
- la dosis promedio de Fenobarbital P 100 mg "Brouwer" necesaria para un control satisfactorio de las crisis;
- la concentración sérica de Fenobarbital P 100 mg "Brouwer" necesaria para un control satisfactorio de las crisis;
- la correlación entre dosis y concentración sérica para el Fenobarbital P 100 mg "Brouwer";
- los efectos colaterales del Fenobarbital P 100 mg "Brouwer" administrado a perros epilépticos idiopáticos a nivel de metabolismo hepático (determinado por cambios en los niveles séricos de GPT [ALT], FAS y colesterol) y tiroideo (determinado por cambios en los niveles de T₄, T₄ libre y TSH);

f) la cuantificación de las descargas epileptiformes (en aquellos perros que presentaran alteraciones electroencefalográficas en el primer estudio), de modo de evaluar el efecto de la terapia anticonvulsivante en este aspecto.

Materiales y método

Se trabajó con una población de 11 caninos con epilepsia idiopática (tabla 1). El diagnóstico

concentraciones séricas deseadas, se repitieron las mediciones periódicamente, y cada 6 meses se evaluaron de nuevo algunos de los parámetros sanguíneos iniciales (hemograma completo, bioquímica sanguínea y, eventualmente, perfil tiroideo).

En todos aquellos perros que siguieron presentando crisis con un intervalo inferior a 1 cada 8 semanas, se realizó un ajuste de dosis (hasta un máximo de 20 mg/kg) con el objetivo de alcanzar concentra-

Tabla 1: Detalle de los caninos epilépticos idiopáticos tratados con Fenobarbital P 100 "Brouwer"

Animal	Raza	Fecha de nacimiento	Sexo	Fecha de inclusión	Peso al inicio del tratamiento	Características del EEG
Nº 1	Mestizo	12-02-99	macho	10-05-08	28 kg	Normal
Nº 2	Bretón	22-11-04	macho	25-05-08	22 kg	Normal
Nº 3	Braco alemán	20-02-05	hembra	03-06-08	30 kg	Normal
Nº 4	Mestizo	02-04-03	macho	02-07-08	15 kg	Polipuntas en T ₄ a 20/min
Nº 5	San Bernardo	13-01-05	hembra	05-05-08	55 kg	Normal
Nº 6	Labrador retriever	02-01-04	macho	15-08-08	37 kg	Normal
Nº 7	Setter inglés	06-03-05	hembra	04-06-08	19 kg	Normal
Nº 8	Mestizo	09-09-03	macho	11-08-08	10,5 kg	Normal
Nº 9	Mestizo	15-12-02	macho	03-06-08	11 kg	Normal
Nº 10	Labrador retriever	01-01-04	macho	30-06-08	42 kg	Normal
Nº 11	Cane corso	15-12-06	macho	21-05-08	31 kg	Normal

se realizó en base al examen clínico y neurológico, y a los resultados del EEG. Previamente al inicio del tratamiento, todos los animales fueron sometidos a exámenes de sangre, consistentes en hemograma completo, bioquímica sanguínea (glucemia, uremia, creatinina, GPT, FAS, albúmina, colesterol total), perfil tiroideo (T₄ total, T₄ libre y TSH) y serología para toxoplasmosis y, eventualmente, neosporosis.

Los animales incluidos en el grupo experimental estaban libres de medicación anticonvulsivante previa y poseían niveles de enzimas hepáticas dentro de parámetros normales. Se comenzaron a tratar aquellos perros que presentaron más de 2 convulsiones, con un intervalo inferior a 1 cada 8 semanas.

La dosis inicial administrada fue de 4 a 5 mg/kg/día dividida en 2 tomas. Pasados 25 días se realizó el primer dosaje de fenobarbital sérico, buscando concentraciones mínimas de 15 a 20 µg/ml. En aquellos perros en los que hubo que corregir la dosis, se realizó un nuevo dosaje pasados al menos 25 días. Una vez logradas las

concentraciones séricas de aproximadamente 35 µg/ml. El aumento de dosis se realizó de acuerdo a criterios clínicos basados, fundamentalmente, en los efectos colaterales que cada animal había presentado y el estado de su metabolismo hepático, evaluado a través de análisis de sangre y, en algunos casos, ecografía abdominal.

A todos los pacientes que presentaron EEG con descargas epileptiformes se les repitió el estudio a los 6 meses, con el fin de cuantificar la diferencia en la frecuencia de presentación de los grafoelementos paroxísticos hallados y, a partir de ella, determinar la eficacia de la terapia anticonvulsivante.

El tiempo de seguimiento previsto para cada perro tratado, teniendo en cuenta las características de la epilepsia idiopática, fue de al menos 12 meses desde su inclusión en el grupo experimental.

Al año de tratamiento, 6 de los animales fueron sometidos nuevamente a exámenes completos de sangre, con el objeto de determinar las variaciones producidas por el fenobarbital en los valores de GPT, FAS y colesterol total, y en el perfil tiroideo.

Con todos los datos obtenidos, se realizaron los cálculos matemáticos y el tratamiento estadístico adecuado para alcanzar los objetivos planteados antes. En cada perro se determinó la diferencia en la frecuencia de convulsiones (DFC), a partir de la diferencia entre el número de convulsiones antes y después del tratamiento, calculada en el mismo período de tiempo de observación; también se calculó el porcentaje de reducción en la frecuencia de convulsiones (%RFC), resultado del cociente entre la DFC y el número de convulsiones antes del tratamiento, multiplicado por 100.²²

trol no satisfactorio debido a que las crisis se siguen presentando con un intervalo inferior a 1 cada 8 semanas; no obstante ello, uno de los animales presentó un %RFC del 33%.

El primer grupo puede dividirse, a su vez, en 2 subgrupos, uno de ellos compuesto por 2 animales (25%) con un control total de las crisis, y otro conformado por 6 animales (75%) con un control parcial de las crisis. En la tabla 2 se presentan la DFC y el %RFC en cada uno de los animales.

Con la dosis inicial de 4 a 5 mg/kg, la concentración sérica alcanzada fue de $16,79 \pm 3,47$ µg/ml.

Tabla 2: Evolución clínica antes y después del tratamiento con Fenobarbital P 100 "Brouwer"

Animal	Nº convulsiones antes del tratamiento	Nº convulsiones después del tratamiento	DFC	% RFC	última dosis oral (mg/kg/día)	Dosaje correspondiente (µg/ml)
Nº 1	4	2	2	50	6,5	21,48
Nº 2	5	0	5	100	10	20,96
Nº 3	8	0	8	100	6,5	21,81
Nº 4	3	3*	0*	0*	5	?
Nº 5	10	9	1	10	15	50,27
Nº 6	6	2	4	66	5	?
Nº 7	7	2	5	71	10	28,95
Nº 8	10	8	2**	20	10	31,35
Nº 9	4	2	2	50	10	11,63
Nº 10	15	10	5	33	7,5	32
Nº 11	8	5	3	38	8,5	33,62

* Si bien la DFC y el % RFC son iguales a 0, antes del tratamiento, este animal había presentado 3 convulsiones en 1 mes; luego del tratamiento, también presentó 3 convulsiones en 1 mes, pero estuvo 7 meses sin crisis.

** Si bien la DFC y el % RFC son bajos, se logró un intervalo interictal de 2 meses. Cuando este animal tiene convulsiones, ellas son seriadas, pero nunca exceden las 5 crisis diarias, y su recuperación siempre es espontánea sin necesidad de internación. Antes del tratamiento, presentaba crisis diarias durante 7 días consecutivos.

? Al momento de este informe, todavía no se ha realizado el dosaje correspondiente.

Resultados

A partir de la administración de fenobarbital se observan 2 grupos netamente diferenciados en base a la respuesta al tratamiento: 8 animales (73%) con control satisfactorio y 3 animales (27%) con un control no satisfactorio de las crisis. El segundo grupo se considera con un con-

En todos los casos en los que se aumentó la dosis, se incrementó también la concentración sérica, excepto en 1 paciente en el que, al duplicar la dosis administrada (de 5 a 10 mg/kg/día), el dosaje de fenobarbital bajó de 18,03 g/ml a 11,63 g/ml. Vale aclarar que a este paciente, en el curso del tratamiento, se le diag-

nosticó un tumor tiroideo que resultó en un hipertiroidismo.

Las variaciones en los valores de GPT, FAS, colesterol total, y en el perfil tiroideo, antes y después de 1 año de tratamiento con Fenobarbital P100 mg, se observan en la tabla 3.

administrada fue de $8,58 \pm 3,89$ mg/kg/día, con una concentración sérica promedio de fenobarbital de $28,08 \pm 16,40$ µg/ml.

Si se observan los valores con atención, se puede ver que la diferencia entre los 2 grupos no está en la dosis diaria, muy similar en ambos,

Tabla 3: Variaciones en los valores de GPT, FAS y colesterol total, y en el perfil tiroideo, antes y después de 1 año de tratamiento con Fenobarbital P 100 "Brouwer"

Animal	GPT		FAS		Colesterol		T ₄ libre		T ₄ total		TSH	
	antes	después	antes	después	antes	después	antes	después	antes	después	antes	después
Nº 1	75	105	90	190	206	245	0,95	0,85	2,60	1,90	0,08	0,15
Nº 2	26	45	111	230	297	315	0,58	0,65	1,40	1,6	0,14	0,09
Nº 3	34	39	120	217	230	251	0,85	0,40	2	1,20	0,13	0,21
Nº 5	37	51	96	513	174	148	0,59	0,40	1,50	1,20	0,15	0,25
Nº 7	34	171	210	348	186	258	0,61	0,50	1,60	1,30	0,12	0,09
Nº11	66	190	102	175	262	231	1,20	0,85	3,60	1,60	0,17	0,13

Conclusiones

Eficacia en el control de la frecuencia de convulsiones. Correlación dosis/concentración sérica

- El porcentaje de perros epilépticos idiopáticos medicados con Fenobarbital P 100 mg "Brouwer" que alcanzaron un control satisfactorio de las crisis concuerda con lo esperado (73%), de acuerdo con la bibliografía disponible;
- la concentración sérica promedio de fenobarbital obtenida luego del tratamiento a dosis mínima con Fenobarbital P 100 mg "Brouwer" (4 a 5 mg/kg/día en 2 tomas) es de $16,79 \pm 3,47$ µg/ml, superando el límite inferior mencionado por la bibliografía como nivel necesario para un control satisfactorio de las crisis;
- a pesar de lo expresado en b), en algunos casos fue necesario aumentar la dosis para alcanzar el objetivo de eliminar las convulsiones, o que éstas tengan una frecuencia aceptable. Esta situación también ocurre en el tratamiento con otros medicamentos que contienen el principio activo en estudio, por lo que puede afirmarse que el producto es equivalente a otros específicos del mercado farmacéutico.

En los animales en los que se logró un **control total** de las crisis, la dosis promedio administrada fue de $8,25 \pm 2,47$ mg/kg/día, con una concentración sérica promedio de fenobarbital de $21,38 \pm 0,60$ µg/ml.

En los animales en los que se consiguió un **control parcial** de las crisis, la dosis promedio

sino en la gran variabilidad de la concentración sérica alcanzada, manifestada por un desvío estándar de $16,40$ µg/ml.

En los animales **refractarios al fenobarbital**, la dosis promedio administrada fue de $8,66 \pm 1,26$ mg/kg/día, con una concentración sérica promedio de fenobarbital de $32,32 \pm 1,17$ µg/ml.

- En 4 de los 11 animales (36%), el %RFC fue superior al 65%, lográndose el 100% en 2 de ellos. En 2 de los 11 perros (18%) se redujo el número de convulsiones a la mitad (50% de RFC). En 4 de los 11 pacientes (36%), el %RFC varió del 10 al 38%. En este grupo se encuentran los 2 perros refractarios al fenobarbital. En el perro restante (9%), si bien no se redujo el %RFC, se logró la ausencia de crisis por 7 meses. Adicionalmente, el EEG de control se normalizó después de 6 meses de tratamiento. Ninguno de los perros estudiados incrementó la frecuencia de convulsiones, una vez instaurado el tratamiento.

Efectos colaterales

En todos los perros, se observaron ataxia y sedación durante los primeros 7-10 días después de iniciado el tratamiento. Pasado ese tiempo, los animales se normalizaron por completo. Lo mismo sucedió con los ajustes de dosis. Todos los perros presentaron polidipsia-poliuria-polifagia, efectos dependientes de la concentración sérica alcanzada, siempre por encima de 15 µg/ml.

Para evaluar las variaciones en los valores de GPT, FAS y colesterol total, y en el perfil tiroideo, antes y después de 1 año de tratamiento con Fenobarbital P100 mg, se realizó una prueba de Wilcoxon para muestras apareadas. La prueba t no pudo aplicarse por no estar satisfecho el supuesto de normalidad. Las variables que se modificaron significativamente, de acuerdo a lo esperado,^{9,16,32} fueron FAS (posible aumento, $p < 0,0001$); GPT (posible aumento, $p < 0,0272$); T_4 (posible disminución, $p < 0,0028$); T_4 libre (posible disminución, $p < 0,0312$). Las ecografías abdominales de control mostraron los efectos propios de inducción enzimática hepática, con hepatomegalia, sin alteraciones ecogénicas. En ningún caso hubo signos de falla hepática, ni de hipotiroidismo.

El colesterol y la TSH no mostraron diferencias significativas ($p < 0,7408$ y $p < 0,3804$, respectivamente), a diferencia de lo que la bibliografía describe.⁹

Referencias bibliográficas

1. Bagley RS. 2005. Clinical Evaluation and Management of Animal with Seizures. In Bagley, RS "Fundamentals of Veterinary Clinical Neurology". USA, Blackwell Publishing, 363-376.
2. Bagley RS. 2005. Anticonvulsants in Dogs and Cats. In Bagley, RS "Fundamentals of Veterinary Clinical Neurology". USA, Blackwell Publishing, 439-446.
3. Berendt M, Gredal H, Pedersen LG, et al. 2002. A Cross-sectional study of epilepsy in Danish Labrador Retrievers: Prevalence and selected risk factors. *J Vet Int Med*, 16: 262-268.
4. Berendt M. 2004. Epilepsy. In "Braund's Clinical Neurology in Small Animals: Localization, Diagnosis and Treatment". In Vite CH, Brund KG, eds., <http://www.ivis.org>.
5. Chagnac-Amitai Y, Luhmann H, Prince DA. 1990. Burst generating and regular spiking layer 5 pyramidal neurons of rat neocortex have different morphological features. *J. Comp. Neurol*, 296:598-613.
6. Commission on epidemiology and prognosis, International League Against Epilepsy. 1993. Guidelines on epidemiology and prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 34:592-596.
7. Durán J.A., Sánchez A., Serrano M.I., Serrano J.S. 1988. Phenobarbital plasma level/dose ratio in monotherapy. Influence of age, sex and dose. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 10: 337-340.
8. Franzoni E., Govoni M., D'Addato S., Gualandi S., Sangiorgi Z., Descovich G.C., Salvioli G.P. 1992. Total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol and triglycerides in children receiving antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 33: 932-935.
9. Gieger T, Hosgood G, Taboada J, Wolfsheimer K, Mueller P. 2000. Thyroid Function and Serum Hepatic Enzyme Activity in Dogs after Phenobarbital Administration. *J Vet Intern Med*, 14:277-281.
10. Herranz J.L., Armijo J.A., Arteaga R. 1988. Clinical side effects of phenobarbital, primidone, phenytoin, carbamazepine and valproate during chemotherapy in children. *Epilepsia*, 29: 794-804.
11. Jolkkonen J, Halonen T, Jolkkonen E, Nissinen J, Pitkänen A. 1996. Seizure-induced damage to the hippocampus is prevented by modulation of the GABAergic system. *Neuro Report*, 7:2031-2035.
12. Le Couteur RA. 1989. Child G. Clinical management of epilepsy of dogs and cats. *Problems in Veterinary Medicine*, 1: 578-584.
13. Le Couteur R. 1988. Convulsiones. XXIII Congreso de la Asociación Mundial de Medicina Veterinaria de Pequeños Animales. Resúmenes, Tomo II, 445-449.
14. Lorenz M, Kornegay J. 2004. Seizures and Narcolepsy. In Lorenz M, Kornegay J. (eds), *Handbook of Veterinary Neurology*. 4ta. ed. Saunders, China, 313-332.
15. MacDonald, R.L. McLean, M.J. 1982. Cellular bases of barbiturate and phenytoin anticonvulsant drug action. *Epilepsia*, 23 Suppl. 1: S7-S18.
16. Muller P, Taboada J, Hosgood G, Partington B, VanSteenhouse J, Wayne Taylor H, Wolfsheimer K. 2000. Effects of Long-Term Phenobarbital Treatment on the Liver in Dogs. *J Vet Intern Med*, 14:165-171.
17. Pellegrino F. 1999. Epilepsia y Síndromes Epilépticos III. Diagnóstico, Pronóstico y Tratamiento de la Epilepsia y los Síndromes Epilépticos. *Selecciones Veterinarias*, Vol.7, N° 6, 686-704.
18. Pellegrino F. 2002. Aspectos clínicos de los síndromes epilépticos en felinos. *Selecciones Veterinarias*, Vol.10, N° 2, 138-141.
19. Pellegrino F. 2003. Epilepsia y Síndromes epilépticos. En Pellegrino F, Suraniti A, Garibaldi L. (eds.), *El Libro de Neurología para la práctica clínica*. Buenos Aires, Argentina, Inter-Médica, 255-280.
20. Pellegrino F. 2005. Epilepsia y Síndromes Epilépticos. En Mucha CJ, Sorribas CE, Pellegrino F. (eds.), *Consulta Rápida en la clínica diaria*. Buenos Aires, Argentina, Inter-Médica. 590-602.
21. Placencia M, Sander JWAS, Roman M, et al. 1994. The characteristics of epilepsy in a largely untreated population in rural Ecuador. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57:320-325.
22. Podell M. 1996. Seizures in Dogs. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 26 (4):779-809.
23. Quesnel DA, Parent JM, McDonell W. 1997. Clinical management and outcome of cats with seizure disorders: 30 cases (1991-1993). *J Am Vet Med Assoc*, 210:72-77.
24. Russo ME. 1993. Convulsiones. En August JR (eds.), *Consultas en Medicina Interna Felina*. Buenos Aires, Argentina. InterMédica, 551-555.
25. Sander JWAS, Sillanpää M. 1997. Natural history and prognosis. In: Engel J, Pedley TA (eds.), *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 69-86.
26. Schwartz-Porsche D. Seizures. 1994. In: Braund KG (eds.), *Clinical syndromes in veterinary neurology*. 2nd ed. Missouri: Mosby, 238-251.
27. Shell L. 1996. Terapia anticonvulsiva. *Selecciones Veterinarias*, Vol.4, N°4, 278-282.
28. Shell L. 1997. Convulsiones: fundamentos y diagnosis diferencial. *Selecciones Veterinarias*, Vol.5, N°2, 128-135.
29. Tedechi G., Casucci G., Alloca S., Riva R., DiConstanzo A., Tata M.R., Quatrone A., Baruzzi A., Bonavita V. 1989. Neurological side effects of carbamazepine and phenobarbital in epileptic patients as measured by saccadic eye movements analysis. *Epilepsia*, 30:62-66.
30. Thomas W. 1996. Manejo de perros epilépticos. *Compend Educ Cont*, Vol.1, N°2, 87-95.
31. Twyman, R.E., Rogers C.J., Macdonad R.L. 1989. Differential regulation of g-aminobutyric acid receptor channels by diazepam and phenobarbital. *Annals of Neurology*, 25: 213-220.
32. Watari N., Sugiyama Y., Kaneniwa N., Hiura M. 1988. Prediction of hepatic first-pass metabolism and plasma levels following intravenous and oral administration of barbiturates in the rabbit based on quantitative structure-pharmacokinetics relationship. *Journal of Pharmacokinetic and Biopharmaceutics*, 16. 279-301.

Instrucciones para autores/as

La **Revista Argentina de Neurología Veterinaria** es una revista científica con evaluación por pares, que publica artículos de investigación originales e inéditos dentro de la materia de Neurología Veterinaria y sus derivaciones médicas y quirúrgicas. Además, publica revisiones de temas científicos, experimentales, clínicos o tecnológicos relevantes y de actualidad, a invitación del Comité Editorial.

Envío y aceptación de publicación de los manuscritos

El envío electrónico de artículos que se deseen publicar se hará a la siguiente dirección de correo electrónico: neurovet@neurovetargentina.com.ar. Junto al manuscrito, se enviará por correo ordinario una copia firmada de la "licencia de exclusividad" que permitirá a la Revista de Neurología Veterinaria publicar el artículo en caso de aceptación. En ella se declara que el manuscrito es original y no se ha remitido a otra revista ni ha sido publicado con antelación, y se especifica la/s persona/s a quien/es pertenece/n los derechos de autor del artículo.

Tras la evaluación, el editor responsable se pondrá en contacto con el autor de correspondencia para comunicarle la decisión del Comité Editorial sobre la publicación del trabajo, en función de los comentarios de los evaluadores, y en su caso le hará llegar los informes elaborados por los mismos. Los trabajos que vayan a ser publicados y precisen revisión, dispondrán de un plazo razonable antes de volver a enviar la versión corregida a la revista empleando el mismo sistema. Una vez que el Comité Editorial reciba y evalúe la adecuación de los cambios realizados, se pondrá en contacto con el autor de correspondencia para comunicarle la decisión final de publicación del artículo.

Como parte del proceso de envío, se requiere a los autores que sus artículos cumplan con los siguientes requisitos, y que acepten la devolución del material remitido cuando éste no cumpla con tales indicaciones.

Requisitos de los manuscritos

Idioma y longitud

Los artículos tendrán una extensión máxima de 25 páginas o 10.000 palabras y se redactarán en castellano, con un estilo conciso e impersonal. El resumen deberá tener una extensión máxima de 350 palabras.

Formato

Los artículos irán estructurados en los siguientes apartados: título, título abreviado, autor(es), resumen según la norma descrita anteriormente, palabras clave (máximo de seis), introducción, materiales y método, resultados, discusión, agradecimientos, bibliografía, tablas y figuras. Se podrán incluir pies de página, que irán redactados en la página correspondiente e irán numerados consecutivamente.

El artículo se presentará escrito a doble espacio, con las páginas numeradas al igual que las filas que irán numeradas independientemente en cada página. En la primera página se incluirá el título en mayúsculas, el título abreviado, los autores, y el nombre, teléfono, fax y correo electrónico del autor de referencia.

Unidades, nomenclatura y abreviaturas

Las unidades de medida se ajustarán al Sistema Internacional (SI), a excepción de casos en los que otra unidad sea internacionalmente utilizada de forma común. Los nombres científicos de microorganismos y de especies zoológicas o botánicas deberán estar actualizados y escritos en cursiva, y siempre que aparezcan en el título y/o resumen habrá que incluirlos junto a su nombre común. En el resto del manuscrito, el nombre científico se incluirá la primera vez que se cite.

Las abreviaturas de términos biológicos, químicos o de cualquier otro ámbito científico sólo serán empleadas cuando sean internacionalmente reconocidas. El empleo de abreviaturas presupone la incorporación entre paréntesis del término al que sustituyen, la primera vez que se utilicen.

Tablas y figuras

Se empleará la palabra **tabla** para referirse a tablas y cuadros que se relacionarán en el texto como tablas. Se compondrán sin líneas verticales y estarán numerados arábigamente. Toda tabla llevará un breve texto, tan explicativo como sea posible, evitando, no obstante, redundancias con el texto.

Figuras, ilustraciones y gráficos. Se mencionarán en el texto como *Figuras*, llevando numeración arábica. Se podrán utilizar fotografías, diapositivas, o archivos en soporte informático para imágenes. Se admitirán imágenes tanto en blanco y negro como en color cuando sea estrictamente necesario para la correcta visualización de detalles concretos. La revista correrá con los gastos de las imágenes en color.

Cada figura y tabla irá en una página independiente junto a su leyenda, al final del artículo.

Citas bibliográficas

Las referencias a las diversas fuentes y citas utilizadas en el texto se harán de las maneras: (Dewey 2008), (Tyler 1990a; Bunch 2000), Olby (en prensa); para tres autores o más: (Belerenian *et al.* 2007). Las formas de mencionar autores sin fechas concretas serán (*com. pers.* = comunicación personal), (*fide* Salazar = dando crédito a Salazar), etc.

Las citas en la Bibliografía incluirán solamente las obras escritas o en prensa citadas en el texto, relacionadas alfabéticamente según el apellido del primer autor. Las citas de un mismo autor se ordenarán cronológicamente, y las de un mismo año se distinguirán mediante letras (1985 a, 1985 b, etc.).

Ejemplos:

a. Artículos en revistas:

Olby N., Blot S., Thibaud J.L., Phillips J., O'Brien D.P., Burr J., Berg J., Brown T., Breen M., 2004. Cerebellar cortical degeneration in adult American Staffordshire Terriers. *J. Vet. Int. Med.* 18:201–208.

Las abreviaturas de las publicaciones periódicas deberán ajustarse a las normas internacionales. Un listado amplio de abreviaturas se encuentra en el "Serial Sources for the Biosis Data Base" del Biological Abstracts.

b. Artículos de contribución en libros:

Dewey C.W., Fletcher D.J. 2008. Head Trauma Management, En: Dewey C.R. (ed.), *A practical guide to canine and feline neurology* (2nd ed.), pp 221-236. Wiley-Blackwell, Singapur. 706 pp.

c. Libros, tesis y otras publicaciones periódicas:

Dewey C.R. 2008. *A practical guide to canine and feline neurology* (2nd ed.). Wiley-Blackwell, Singapur. 706 pp.

Pellegrino F.C. 2003. Estandarización de los patrones electroencefalográficos de los caninos. Tesis doctoral. Universidad de Buenos Aires.

Schermerhorn T., Center S.A., Rowland P.J. et al. 1993. Characterization of inherited portovascular dysplasia in Cairn terriers. *Proceedings of the 11th American College of Veterinary Internal Medicine Forum*, Washington DC, p 949.

Empleo de animales de experimentación y otros estudios in vivo

En los trabajos en los que se utilicen animales experimentales se deberá adjuntar su origen, raza, condiciones de manejo, estado sanitario y, en caso necesario, la aprobación para la realización de la experiencia del "Comité de Ética y Bienestar Animal" u organismo equivalente de la Institución donde se haya realizado la experiencia, que garantice que el trabajo se ha realizado de acuerdo a la legislación vigente.

Pruebas de imprenta

El autor de referencia de cada trabajo recibirá antes de la publicación de su artículo, una prueba de imprenta paginada para su supervisión y aprobación definitiva. El plazo de devolución de la misma será inferior a 2 semanas desde su recepción. Con el objeto de evitar retrasos en la publicación, no se permitirá en esta fase la introducción de modificaciones importantes a la versión del manuscrito aceptada por el Comité Editorial.

Declaración de privacidad

Los nombres y direcciones de correo incluidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines declarados por ella y no estarán disponibles para ningún otro propósito u otra persona.

BROUWER



***Revista Argentina
de Neurología Veterinaria***

Órgano de difusión de la Asociación Argentina de Neurología Veterinaria
y de la Asociación Latinoamericana de Neurología Veterinaria

ISSN: N° 1853-1512