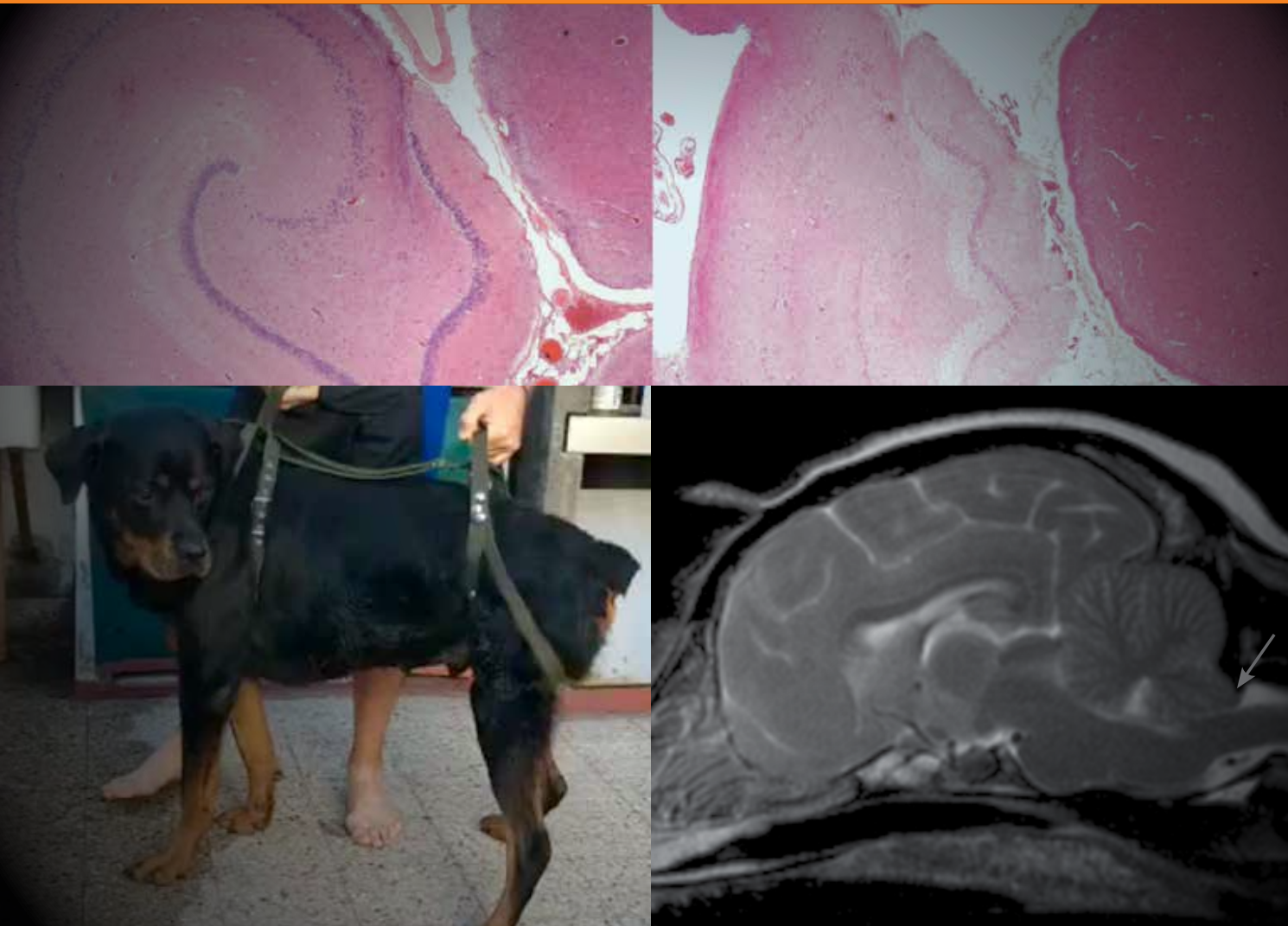


Revista Argentina de NEUROLOGÍA VETERINARIA

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

Volumen 9 | N° 1 | 2021



Nota del editor

Esperábamos con ansias el 2021, como si mágicamente fuera a cambiar el escenario que tanto nos complicó en el 2020. Sin embargo, la pandemia de coronavirus SARS-CoV-2 no muestra señales de remisión. Europa se encuentra golpeada por la tercera ola de coronavirus, con el epicentro en España. También en América el virus avanza sin tregua, especialmente en Estados Unidos y Brasil. Otro de los grandes focos se encuentra en India, que es por lejos el país asiático más castigado por esta pandemia. Al día de hoy, y en cifras totales, más de 101 millones de personas en todo el mundo han sido diagnosticadas de coronavirus y, de ellas, más de 2,1 millones han perdido la vida.

Las primeras vacunas contra el coronavirus empezaron a aplicarse, justo cuando el número de contagios y muertes volvió a dispararse en numerosos países. Este hecho, junto con la relativa lentitud de un proceso que corre contra el tiempo, ha terminado de concientizar a la gente que el fin de la pandemia no está a la vuelta de la esquina. Parte del problema es que muchas de las vacunas todavía tienen que superar algunos obstáculos, como la aprobación final a cargo de los entes reguladores, el logro de una plataforma adecuada en cada país para vacunar a las poblaciones vulnerables y prioritarias, y el acceso equitativo a nivel mundial, que requiere esfuerzos multilaterales para garantizar una inmunización global que impida que el virus se mueva rápida y libremente. En este contexto, lo positivo es que las vacunas están demostrando ser efectivas, y que podrían adaptarse rápidamente en caso que haya nuevas cepas que pudieran evadir su acción.



En este escenario, es preciso destacar que nuestra profesión se encuentra en un lugar de privilegio. Reconocidos como trabajadores esenciales, los veterinarios hemos tenido la posibilidad de trabajar desde el inicio de la pandemia, mitigando los perjuicios económicos que afectaron a la mayoría de la población. Nuestra tarea fue muy importante, desde muchos aspectos: brindando la atención médica necesaria para los animales en un momento de aislamiento y distanciamiento social en el que, más que nunca, se transformaron en apoyo emocional crítico para sus tutores responsables; participando en actividades interdisciplinarias que permitieron optimizar la atención de las personas, por ejemplo, colaborando en el diseño de un nuevo dispositivo en los respiradores mecánicos que permite la ventilación simultánea de 2 pacientes; o aportando respiradores al sistema sanitario; garantizando toda la cadena de servicios de inspección y regulación veterinaria nacionales y regionales que aseguran el suministro de alimentos

para la población; y colaborando en el desarrollo de pruebas diagnósticas y de eficiencia de vacunas para coronavirus.

Por otra parte, el distanciamiento social no ha impedido la realización de actividades científicas y académicas. Esta etapa de crisis generó un cambio en las costumbres y permitió el paso de la modalidad presencial (tan apreciada por los veterinarios) a la modalidad virtual. La oferta ha sido impresionante, y nos dio la posibilidad de sostener la capacitación y el desarrollo profesional.

Visto en perspectiva, la situación no ha sido tan mala para los veterinarios. Pudimos seguir con nuestras actividades laborales, colaborando activamente con la salud pública, y también pudimos cumplir con nuestro proceso de aprendizaje y perfeccionamiento. Es fundamental que continuemos ejerciendo responsablemente nuestra profesión, implementando los protocolos apropiados de bioseguridad para nuestra propia protección y la de los que nos rodean. Y no debemos olvidar que parte de nuestro trabajo es intercambiar experiencias y comunicar. Sin duda, esta nueva realidad ha generado cambios en nuestra manera de actuar, que sería bueno que pudiéramos ponerlos en común. Tenemos el medio (la Revista Argentina de Neurología Veterinaria), el entorno institucional (Neurovet y Neurolatinvet), y las capacidades para hacerlo, fruto de nuestra experiencia laboral. Pongamos manos a la obra, y hagamos de esta comunidad virtual una comunidad real y efectiva.

Prof. Dr. Fernando C. Pellegrino
Editor Responsable

Vol. 9, Nº 1, 2021
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. Elizabeth L. Pacheco
Méd. Vet. María Laura Vazzoler
Méd. Vet. Adriana Paula Rosso

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 y diagramación
© 2020 - 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
Los artículos de la revista no pueden ser reproducidos total o parcialmente sin la autorización expresa del Comité Editorial. La dirección no se responsabiliza por los conceptos vertidos en los artículos publicados, los que tienen sus respectivos autores responsables.

La esclerosis temporal mesial en la epileptogénesis canina y felina

Rodrigo Cisneros Contreras

MV, MSc. Servicio de Neurología y Neurocirugía Veterinaria REDNEURO, Santiago, Chile.
e-mail: contacto@redneuro.cl

Introducción

La esclerosis mesial o hipocampal se refiere a un tipo de lesión que se encuentra usualmente pero no exclusivamente en pacientes con la forma más frecuente de epilepsia humana: La epilepsia del lóbulo temporal mesial (Engel, 2001). Esta lesión esta caracterizada por degeneración y pérdida selectiva de neuronas piramidales, a la par de proliferación patológica de redes de interneuronas y reactividad glial severa (Thom, 2009). Su primera descripción macroscópica en autopsias data de 1825, en ese entonces denominada como esclerosis del *cornu ammonis* (hipocampo) (Bouchet y Cazauviel, 1825).

Su descripción histopatológica se remonta a 1880 (Sommer, 1880) y recibió diferentes denominaciones a lo largo de sucesivas descripciones por diferentes

autores debido a los hallazgos en estructuras vecinas, hasta sugerirse el término esclerosis temporal mesial para incluir de forma más adecuada las diferentes áreas anatómicas usualmente comprometidas (Falconer y Taylor 1968).

La cirugía para epilepsia inicia con Horsley que en 1886 fue pionero en extirpar cicatrices corticales con intención de tratamiento para epilepsia (Horsley, 1886), desde entonces los hallazgos temporales mesiales se consideraron una forma más de cicatriz en este tipo de pacientes. Sin embargo, posteriormente el uso de criterios de electroencefalografía (EEG) permitieron correlacionar la actividad epileptiforme y orientar la resección hacia el lóbulo temporal (Bailey y Gibbs 1951). La alta frecuencia de hallazgos histopatológicos en los tejidos de pacientes con lobectomía temporal (Earle, Baldwin y Penfield 1953) y el aparente buen pronóstico de

los pacientes epilépticos resistentes a tratamiento farmacológico con remoción quirúrgica de este tejido, permitieron considerar a la esclerosis temporal mesial como una entidad patológica por sí sola (Falconer y Taylor 1968).

Mientras algunos autores consideraban estos cambios histológicos desde un punto de vista etiológico otros eran más críticos sobre la posible relación causal, señalando a su favor la presencia de pacientes epilépticos sin esta lesión y la presencia de lesión temporal mesial sin epilepsia asociada. (Morel y Wildi, 1956; Haymaker, Pentschew, Margoles, Bingham, 1958). Cavanagh y Meyer en 1956 destacan estas dificultades señalando que si bien parece haber una correlación positiva entre lesión y enfermedad, esta debiese ser de una naturaleza compleja e indirecta donde un posible insulto cerebral inicial en la vida temprana puede ser el desencadenante de esta

correlación (Cavanagh y Meyer 1956). Desde un punto de vista práctico, la cuestión si el daño cerebral antecede a la crisis epiléptica o viceversa va perdiendo relevancia frente a la sospecha de que el síndrome del paciente consiste en el círculo vicioso entre lesión y crisis epiléptica. El efecto positivo de la intervención quirúrgica consistiría en la interrupción de esta relación (Margerison y Corsellis, 1966).

Desde estas aproximaciones de mediados del siglo XX, la epilepsia del lóbulo temporal mesial se ha vuelto el síndrome epiléptico más operado y con mejores resultados quirúrgicos en personas (Engel, 2001) e independiente que se ha reconocido a la esclerosis hipocampal como una característica propia del diagnóstico de esta forma de epilepsia, su identidad como "causa o efecto" sigue en activa discusión (Senrowski y Sobaniec, 2013).

Hipocampo y epilepsia

El hipocampo es una parte esencial de la arquicorteza. En mamíferos, puede ser identificada como una estructura de tres capas localizada en la superficie medial del lóbulo temporal. Esta región es un componente importante del sistema límbico y juega un rol vital en los procesos cognitivos relacionados con la conducta, emociones y memoria.

La estructura de la arquicorteza es más simple que la neocorteza. Histológicamente y desde un punto de vista transversal se puede dividir en 4 secciones: *cornu ammonis* 1-4 (CA1-4), los cuales varían en tamaño y cantidad de células nerviosas. CA1 y CA2 contienen neuronas piramidales pequeñas, CA3 forma una banda

ancha y disgregada de neuronas piramidales y CA4 contiene neuronas piramidales disgregadas y poco estructuradas. Esta última región también denominada región hilar esta rodeada de una banda de sustancia gris denominada giro dentado (Senrowski y Sobaniec, 2013).

El hipocampo se encuentran en estrecha relación con el *subiculum* y la corteza entorrinal, estos 3 sectores conforman la formación hipocampal (**fig. 1**) (Small, et al. 2011).

El hipocampo recibe información multimodal tanto espacial y sensorial desde la corteza entorrinal. La principal vía de salida desde el hipocampo proviene desde las neuronas piramidales de la región CA1, las que proyectan de regreso a la corteza entorrinal y el subiculum.

La mayoría de las aferencias alcanzan el hipocampo a través de dos vías excitatorias, una directa y una indirecta, ambas forman el tracto perforante. La vía directa (también llamada temporoamónica) se origina desde neuronas de la capa III de la corteza entorrinal. Los axones de estas neuronas forman sinapsis en las dendritas más distales de las neuronas de CA1. La vía indirecta conecta neuronas de la capa II de la corteza entorrinal con neuronas de CA1 mediante la vía trisináptica. En la rama inicial de esta vía los axones proyectan a través de la vía perforante a las células granulares del giro dentado. Las células granulares del giro dentado a su vez proyectan sus axones por la vía de las fibras musgosas de naturaleza excitatoria hasta las neuronas piramidales de CA3. Finalmente los axones desde CA3 proyectan a través de la vía de colaterales de Schaffer para formar sinapsis excitatorias a las dendritas más

proximales de las neuronas piramidales de CA1 (Siegelbaum y Kandel, 2013).

Además de estos circuitos en serie, se han descrito dos redes excitatorias recurrentes que estarían conectadas de forma recíproca entre las células musgosas del giro dentado con las células granulares del mismo y desde células piramidales de CA3 con otras piramidales de la misma región y con células del giro dentado (**fig. 2**) (Lisman, 1999).

El hipocampo destaca por su conectividad y plasticidad sináptica, características claves en su función normal en memoria y aprendizaje, pero que también la vuelven un área más propensa a desarrollar trastornos neurológicos donde la reorganización neuronal es un factor principal como es el caso de la epilepsia. El fenómeno de epileptogénesis parece ser un producto directo de procesos plásticos como la potenciación sináptica y la proliferación axonal. Paralelamente las crisis epilépticas pueden desencadenar pérdida neuronal significativa y reactividad glial que actúan como un estímulo esencial para generar cambios en la estructura neuronal y su función (Schwartzkroin, 2001).

Los pacientes afectados por epilepsia del lóbulo temporal presentan patrones variables de pérdida neuronal en su hipocampo. En lo particular estas pérdidas pueden ser clasificadas en 5 patrones diferentes: 1. Hipocampo sin diferencias significativas en densidad celular comparado con controles de igual edad. 2. Pérdida severa de células en CA1 y moderada en las demás regiones excepto CA2. 3. Pérdida extensa de neuronas en todas regiones hipocampales. 4. Pérdida

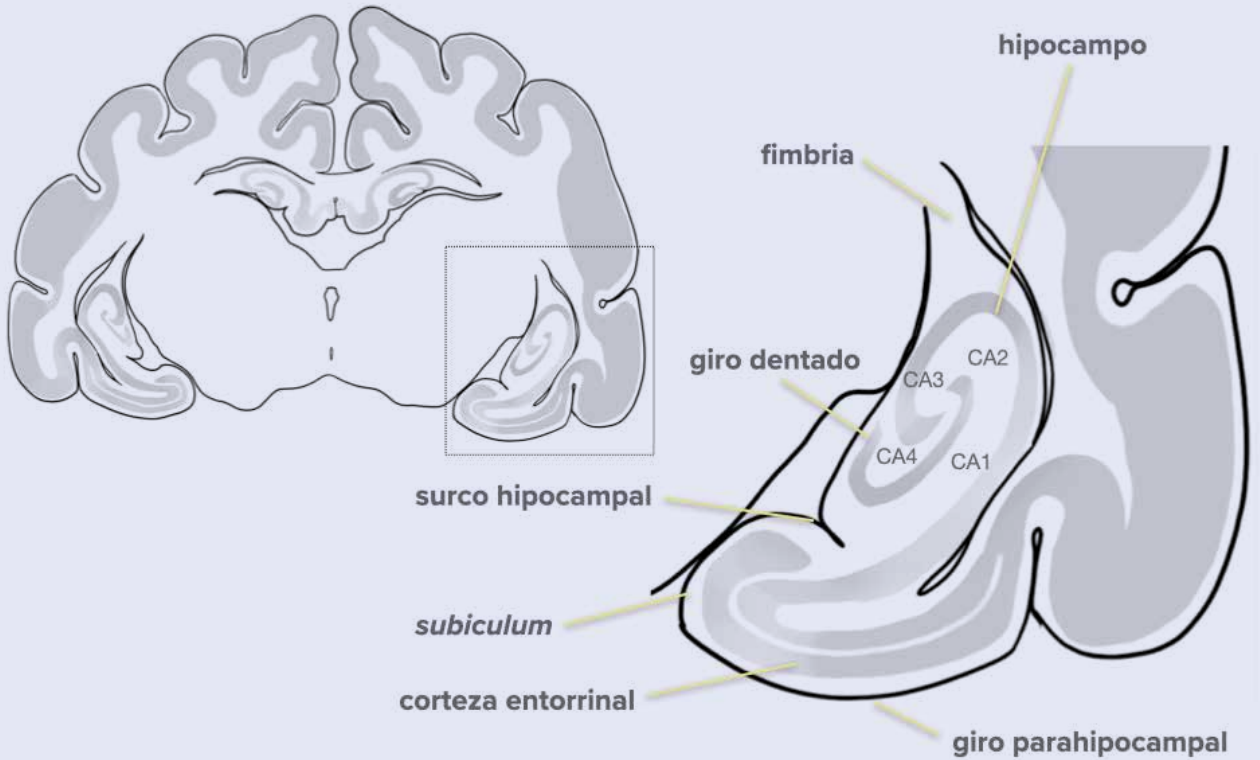


Figura 1. Anatomía temporal mesial del gato. Esquema de una sección transversal del cerebro de un gato doméstico a nivel de la comisura posterior destacando la ubicación de las estructuras temporales mesiales.
CA1: *cornu ammonis 1*, CA2: *cornu ammonis 2*, CA3: *cornu ammonis 3*, CA4: *cornu ammonis 4*.

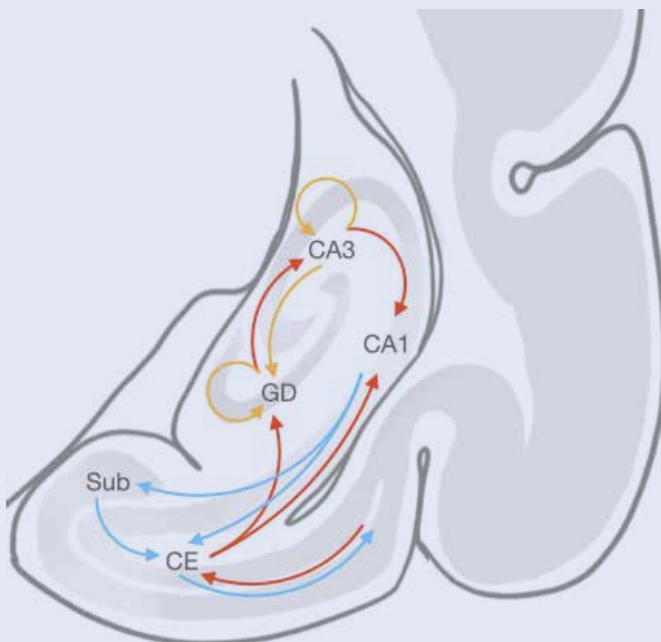


Figura 2. Conexiones de la formación hipocámpica. Esquema de conectividad del circuito hipocámpal superpuesto en un corte transversal de la formación hipocámpica del gato, las aférentes hipocámpicas son ilustradas en color rojo, las eferencias hipocámpicas son ilustradas en color azul y las conexiones recurrentes en color anaranjado. CE: corteza entorrinal, Sub: *subiculum*, GD: giro dentado, CA 3: *cornu ammonis 3*, CA1: *cornu ammonis 1*.

neuronal severa restringida en CA1. 5. Pérdida neuronal severa restringida a región hilar (CA4). La pérdida de neuronas en pacientes puede incluir al *subiculum*, la corteza entorrinal (principal en capa III y menos marcada en capa II), amígdala, tálamo y neocorteza.

Junto a la pérdida de neuronas hipocampales en epilepsia del lóbulo temporal, también es posible encontrar cambios en tamaño de los soma neuronales, número de dendritas y densidad de espinas dendríticas. En lo particular la disminución en la densidad de dendritas y espinas en *subiculum* sugiere la desaferentación parcial desde CA1. Existe además pérdida de interneuronas, neurogénesis con dispersión de estas nuevas neuronas, gliosis reactiva, pérdida de la integridad de la barrera hemato-encefálica y neuroinflamación (Curia, et al. 2014).

Evidencia en experimentos con perros y gatos

Las primeras descripciones relacionadas con epilepsia del lóbulo temporal en estos animales provienen de estudios experimentales de mediados y finales del siglo XX en los cuales se caracterizaba la respuesta conductual y la actividad medida por electroencefalografía de las crisis epilépticas gatilladas por estimulación eléctrica directa de estructuras temporales. Así bien se pudo describir los características conductuales y el tipo de crisis producto de estimulación en amígdala, hipocampo y corteza insular en gatos. Otros métodos de estimulación experimental incluyeron modelos de *kindling* eléctrico y estimulación química por inyección directa de sustancias con

efecto excitatorio en las áreas exploradas.

La característica más frecuente de las crisis epilépticas de origen temporal puede resumirse en la presencia de automatismos orofaciales, la progresión de la crisis puede además incluir cambio agudo en la conducta (denominado *arresto*), contracciones musculares faciales, extensión tónica de la extremidad anterior contralateral y generalización clónica (Kitz, et al. 2017). Estas características parecen concordar con las descritas en lesión natural del lóbulo temporal en gatos (Pákozdy, 2011).

Evidencia en medicina veterinaria

Existe poca evidencia histopatológica de esclerosis hipocampal en perros (fig. 3). Un estudio que involucró 6 animales seleccionados por presentar epilepsia refractaria y que fueron pareados con 6 animales control, no logró demostrar diferencia en el número de células en giro dentado y región hilar (Buckmaster, et al. 2002). Sin embargo, en estudios posteriores de neuroimágenes sin confirmación patológica en un grupo de 58 perros diagnosticados clínicamente como epilépticos idiopáticos, los autores encontraron mayor asimetría hipocampal en este grupo versus control sin epilepsia, además de anomalía subjetiva pero evidente en 7 de los 58 animales (Kuwabara, et al. 2010a). Otro estudio volumétrico de 41 perros con diagnóstico de epilepsia idiopática versus 16 perros control, también señala mayor asimetría hipocampal en el grupo con epilepsia. En esta oportunidad los autores han incluido la

electroencefalografía para describir la presencia y localización de descargas epileptiformes. En el subgrupo con suficiente asimetría para ser descritos con atrofia hipocampal unilateral (23 de los 41 animales) encontraron descargas epileptiformes temporales en 8 de ellos y correlación ipsilateral con el hipocampo más pequeño en 7 de los 8 (Czerwik, 2018).

La esclerosis y necrosis del hipocampo han sido entidades neuropatológicas reconocidas en gatos, si bien existe evidencia que sugiere un cuadro similar al síndrome de epilepsia temporal mesial del ser humano en esta especie, la relación causal entre esclerosis y síndrome epiléptico parece menos evidente que en los seres humanos.

La necrosis hipocampal no debe confundirse con esclerosis hipocampal, pues se refiere a una condición distinta. Se ha descrito una forma idiopática de necrosis del hipocampo relacionada con epilepsia severa de rápida progresión y signos interictales que correlacionan histopatológicamente con degeneración neuronal aguda y malacia hipocampal bilateral (Fatzner, et al. 2000) con hallazgos evidentes en neuroimágenes (Schmied, 2008). También es posible encontrar necrosis del hipocampo en esta especie asociado a neoplasias (Vanhaesebrouck, et al. 2012), accidentes vasculares (Kempf y von Magnis. 2019), encefalitis (Hasegawa, et al. 2019) o actividad epiléptica severa (Fors, et al. 2015).

Wagner, et al. 2014, realiza el primer estudio dedicado a la prevalencia y patrón de esclerosis hipocampal en gatos. Describe una serie retrospectiva de 93 casos de gatos con epilepsia, desde 1997 hasta 2011. Los casos

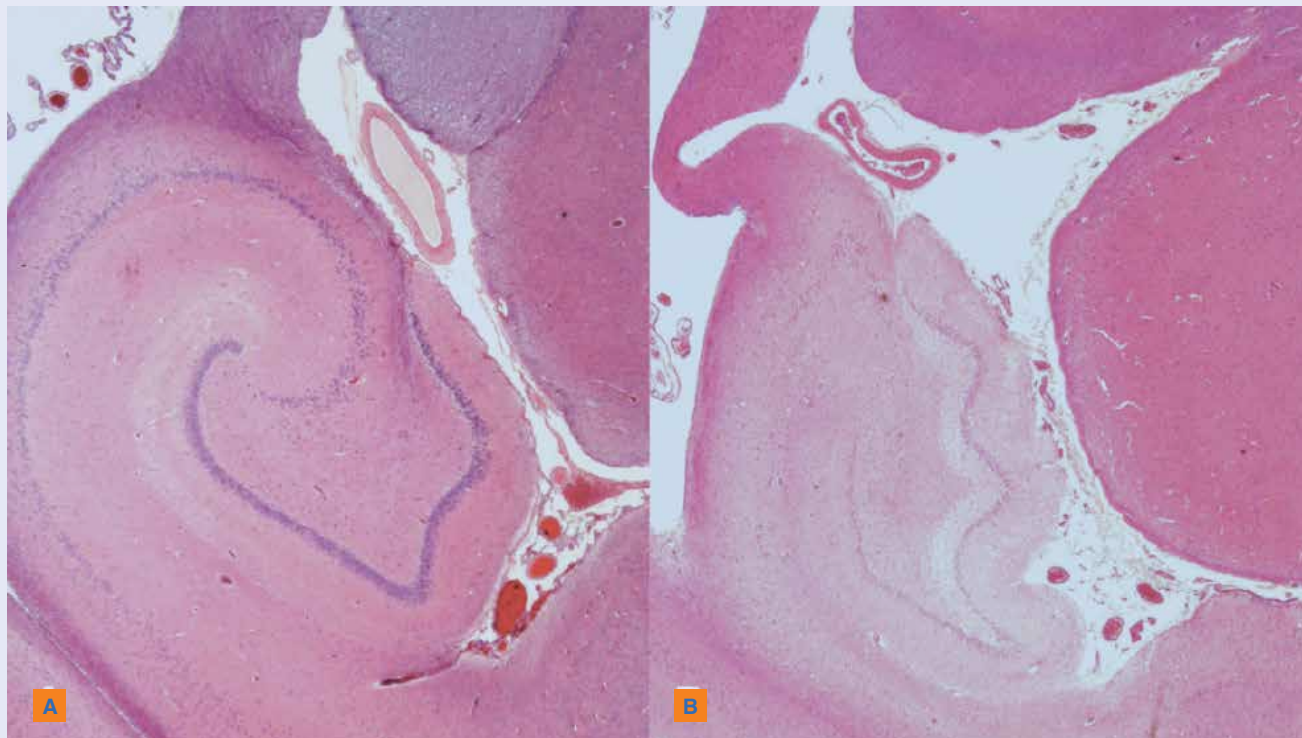


Figura 3. Esclerosis hipocampal en el perro. Dos microfotografías del hipocampo del perro, La imagen de la izquierda muestra un hipocampo normal (A). La imagen de la derecha corresponde a un hipocampo con características de esclerosis hipocampal (B), tomado de Vandeveld, Higgins, Oevermann. 2012. *Veterinary Neuropathology: Essentials of Theory and Practice* (1st ed.). Wiley-Blackwell. New York. 113 pp.

considerados como esclerosis hipocampal fueron definidos como disminución significativa de las neuronas piramidales desde cualquier segmento del hipocampo (CA1-4) en combinación con gliosis reactiva. Las conclusiones con respecto a la densidad neuronal hipocampal se basaron en el procesamiento digital de las imágenes histopatológicas considerando como parámetros la distancia entre núcleos neuronales y diámetro promedio de la banda de células en el giro dentado; 22 animales tenían antecedentes de haber sufrido de *status epilepticus*, 51 crisis generalizadas, 10 crisis focales y en 10 de ellos fue imposible identificar el tipo de crisis desde los registros. 24 de los 93 animales no revelaron

evidencia de patología, y de ellos 3 presentaban características de esclerosis hipocampal como único hallazgo.

De los 69 gatos que presentaron otros hallazgos, la mayoría (36 casos) estaban relacionados a enfermedad inflamatoria (PIF, 4 casos; infección bacteriana, 4 casos; migración cerebral de nematodo, 2 casos; toxoplasmosis, 1 caso; encefalitis protozoaria no determinada, 1 caso; posible origen viral, 2 casos; encefalitis límbica, 9 casos, y 13 casos relacionados a enfermedad inflamatoria no identificada). 20 de estos 69 animales tenían lesiones vasculares (en 12 de estos casos la lesión vascular se presentó como una comorbilidad de otra lesión), 16 neoplasias, un quiste de plexo

coroideo y un caso descrito como un aumento de tamaño bihemisférico difuso.

En sus resultados destacan que un tercio de los animales analizados cumplen con los criterios de la Liga Internacional Contra la Epilepsia para identificar esclerosis hipocampal. Cambios compatibles con dispersión de neuronas del giro dentado se encontraron en 14,6% de los gatos afectados con esclerosis hipocampal con cualquier forma de epilepsia y un 64,3% considerando los compatibles con características de epilepsia del lóbulo temporal. El patrón de esclerosis hipocampal mas predominante fue la esclerosis completa de hipocampo (29,2%) y con respecto a las regiones individuales más afectadas destaca

CA3 y CA4 (63,4 y 53,6% de los casos de esclerosis hipocampal).

Klang et al. 2018, describe una serie retrospectiva de 35 casos de epilepsia en gatos diagnosticados con necrosis (13 casos) o esclerosis hipocampal (22 casos) entre los años 2003-2016.

Los casos diagnosticados como esclerosis hipocampal eran definidos como pérdida subtotal de las neuronas piramidales y gliosis.

Del total de casos, a solo 4 animales se les encontró lesión hipocampal sin otra comorbilidad. (3 de ellos esclerosis y uno necrosis hipocampal) Un 89% de los casos (31 casos) tuvieron una o mas lesiones asociadas además de lesión hipocampal. 74% de estos casos (26 casos) estaban relacionados a lesiones inflamatorias (encefalitis límbica, 15 casos; toxoplasmosis, 1 caso; encefalitis granulomatosa diagnosticada como PIF, 1 caso; encefalitis supurativa sugerente (pero no confirmada) de causa bacteriana, 2 casos; infiltrados inflamatorios de origen desconocido, 7 casos). 5 casos relacionados a neoplasias (2 oligodendrogliomas y 3 meningiomas, dos de estos meningiomas fueron además contados por sospecha de comorbilidad de encefalitis límbica en el número de inflamatorios) 1 caso relacionado a un infarto en neocorteza temporal, 1 caso relacionado solo a malformación en giro dentado. Malformación congénita en giro dentado fue descrita también en uno de los casos de meningioma y uno de encefalitis límbica.

Desde el punto de vista de las neuroimágenes un estudio de 2016 que incluía la evaluación ciega y subjetiva de 3 profesionales con respecto a 46 resonancias magnéticas de gatos con signos clínicos encefálicos (27

con crisis epilépticas y 19 con otros trastornos neurológicos sin crisis epilépticas) no logró demostrar una diferencia significativa en la opinión con respecto de anormalidad cualitativa de la imagen hipocampal resumida en un sistema de puntuación preparado para dicho estudio. Al separar los grupos en relación al tipo de crisis epiléptica si pudo encontrarse diferencia significativa de alteración hipocampal en los gatos que presentaban crisis con automatismos oro-faciales y crisis epilépticas en racimo (Claßen, et al 2016).

Recientemente en 2010 se describió la aparición de una forma espontánea familiar de epilepsia en una colonia de gatos de experimentación (Kuwabara, et al. 2010b). Estos han sido caracterizados de forma reiterada a lo largo de los últimos años juntando evidencia a favor de un síndrome felino de epilepsia temporal mesial familiar. Los ejemplares de esta colonia que presentan epilepsia pueden presentar 2 posibles tipos de crisis: crisis límbicas espontáneas con o sin generalización secundaria (la forma más común de crisis en epilepsia felina) y crisis epilépticas tónico clónicas inducidas por estimulación vestibular. Además, estos animales presentan descargas epileptiformes interictales que se distribuyen predominantemente en las regiones temporales (Hasegawa, 2014). En adición a esta evidencia, un registro mediante video-EEG intracraneal detectó actividad epileptiforme en amígdala e hipocampo con y sin correlación de crisis clínicas. Estudios volumétricos como también de difusión y perfusión de resonancia magnética revelaron atrofia o asimetría hipocampal y cambios en la microestructura respectivamente (Mizoguchi,

2014).

Estudios histopatológicos han encontrado disminución en la cantidad de neuronas en CA3 y amígdala sin gliosis reactiva, tanto en ejemplares con crisis epilépticas como en ejemplares sin manifestación clínica de esta misma colonia. Este hallazgo podría destacar un endofenotipo particular y familiar que puede estar relacionado con la mayor susceptibilidad a crisis epilépticas. Por su parte, gliosis ha sido limitada a la región CA4 en el aspecto ventral del hipocampo (homólogo a la cabeza del hipocampo en el ser humano) en esta colonia. Otras características de esclerosis hipocampal como las anormalidades de la capa granular del giro dentado y la propagación de fibras musgosas no han sido encontradas en estos animales (Yu, et al. 2018).

Discusión

Epilepsia del lóbulo temporal y esclerosis hipocampal se ha vuelto a lo largo de los años una entidad patológica muy importante en la epilepsia de las personas, principalmente por otorgar una oportunidad de tratamiento quirúrgico a un subgrupo de pacientes que no responden adecuadamente a las medidas farmacológicas. Independiente de ser una condición reconocida desde el siglo XIX y tratada quirúrgicamente desde la primera mitad del siglo XX, sus características etiológicas y su rol en epileptogénesis siguen siendo motivo de debate en la actualidad.

¿Existe alguna condición similar en los perros y gatos que son los animales que atendemos más frecuentemente en la práctica de la medicina veterinaria? Para

abordar esta cuestión primero debemos considerar nuestra capacidad de diferenciar tipos de crisis epilépticas y epilepsias. Pues el síndrome es intrínsecamente clínico (antecedentes históricos del paciente y características semiológicas de las crisis adecuadas en conjunto con hallazgos sugerentes en EEG diagnóstica epilepsia del lóbulo temporal mesial con una exactitud del 73%) (Wieser, 2004). Actualmente en la práctica clínica veterinaria es frecuente ver resumido cualquier evento compatible bajo el término “convulsión” y en el mejor de los casos la diferenciación entre crisis epiléptica focal y generalizada. Obviamente esto no es absoluto y actualmente existen publicaciones que hacen énfasis en las características semiológicas de las crisis (Pákozdy, et al. 2008; Pákozdy, et al. 2010; Pákozdy, et al. 2011).

El llegar a reconocer en algún momento diferentes síndromes epilépticos en animales requiere de forma básica y determinante, extender, normalizar y popularizar nuestra nomenclatura para describir el fenómeno individual en cada caso. Esta tarea clínica es prospectiva y si bien es probable que no represente una ventaja evidente inicial, es una tarea crítica para extender nuestro entendimiento de la epilepsia en otras especies. Un primer avance viene de la mano de los esfuerzos de consensos internacionales como el caso de *International Veterinary Epilepsy Task Force* (IVETF) (Berendt, et al. 2015).

Si consideramos la historia de la epilepsia del lóbulo temporal con esclerosis hipocampal, resalta lo fundamental que fue el correlato por electroencefalografía para orientar las hipótesis y guiar incluso las primeras intervenciones

quirúrgicas. En medicina veterinaria, disponemos de descripciones de montajes (Pellegrino y Sica, 2004) y hallazgos de electroencefalografía (Czerwik, et al. 2018) para así explorar a nuestros pacientes epilépticos, sin embargo la técnica no se ha extendido como una parte fundamental de la caracterización de los animales epilépticos (De Risio, et al. 2015). En una condición donde la fenomenología de las crisis esta sesgada y dificultada por las diferencias entre especies, esta técnica debiese adquirir un valor aún mayor, sobre todo por su resolución temporal.

Las neuroimágenes se han vuelto parte de la rutina de diagnóstico de las enfermedades neurológicas, afortunadamente esta realidad ha permeado también en la práctica clínica en medicina veterinaria. Si bien en un comienzo los primeros estudios se concentraron en la descripción cualitativa de las lesiones obvias, actualmente se ha avanzado en la cuantificación de las características anatómicas por estudios de volumetría (Rusbridge, et al. 2015), esto puede considerarse una herramienta fundamental que aportará en la caracterización de las epilepsias idiopáticas.

Finalmente el estándar de diagnóstico deberá estar asociado a la confirmación anatomo-patológica de las lesiones. En este sentido destacan los trabajos presentados por Wagner, et al. 2014 y Klang, et al. 2018 en series de casos clínicos y los esfuerzos consecutivos de caracterización en la población de gatos con epilepsia familiar espontánea descritos por Kuwabara, et al. en 2010b.

¿Es posible responder a la pregunta al comienzo de esta discusión? La respuesta es tal vez. Existe evidencia de que entre

todas esas lesiones hipocampales en gatos con epilepsia estructural muchas cumplen con características básicas histopatológicas de esclerosis hipocampal, si serán efecto de la lesión principal o casos de patología dual es algo que no se puede aún diferenciar. Por otra parte, al menos en ambas series de casos (Wagner, et al. 2014; Klang et al, 2018) un puñado de ellos (3 animales en cada serie) solo presentaron esclerosis hipocampal como único hallazgo dejando entrever la posibilidad de un cuadro primario.

Bibliografía

- Bailey y Gibbs, 1951. The Surgical Treatment of Psychomotor Epilepsy, JAMA 145:365-370.
- Berendt M, Farquhar RG, Mandigers PJ, Pakozdy A, Bhatti SF, De Risio L, Fischer A, Long S, Matiasek K, Muñana K, Patterson EE, Penderis J, Platt S, Podell M, Potschka H, Pumarola MB, Rusbridge C, Stein VM, Tipold A, Volk HA. 2015. International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. BMC Vet Res. 11:182.
- Bouchet y Cazauviel, 1825. De l'épilepsie considérée dans ses rapports avec l'aliénation mentale, Arch Gen Med 9:510-542.
- Buckmaster PS, Smith MO, Buckmaster CL, LeCouteur RA, Dudek FE. 2002. Absence of temporal lobe epilepsy pathology in dogs with medically intractable epilepsy. J Vet Intern Med.16(1):95-9.
- Cavanagh y Meyer, 1956. Aetiological aspects of Ammon's horn sclerosis associated with

- temporal lobe epilepsy. *Br Med J* 2:1403-1407.
- Curia G, Lucchi C, Vinet J, Gualtieri F, Marinelli C, Torsello A, Costantino L, Biagini G. Pathophysiological mechanisms of mesial temporal lobe epilepsy: is prevention of damage antiepileptogenic? *Curr Med Chem.* 2014;21(6):663-88.
 - Claßen AC, Kneissl S, Lang J, Tichy A, Pakozdy A. 2016. Magnetic resonance features of the feline hippocampus in epileptic and non-epileptic cats: a blinded, retrospective, multi-observer study. *BMC Vet Res.*;12(1):165.
 - Czerwik A, Płonek M, Podgórski P, Wrzosek M. 2018. Comparison of electroencephalographic findings with hippocampal magnetic resonance imaging volumetry in dogs with idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med.*; 32(6):2037-2044.
 - De Risio L, Bhatti S, Muñana K, Penderis J, Stein V, Tipold A, Berendt M, Farquhar R, Fischer A, Long S, Mandigers PJ, Matiasek K, Packer RM, Pakozdy A, Patterson N, Platt S, Podell M, Potschka H, Batlle MP, Rusbridge C, Volk HA. 2015. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. *BMC Vet Res.* 11:148.
 - Earle, Baldwin y Penfield, 1953. Incisural Sclerosis and Temporal Lobe Seizures Produced by Hippocampal Herniation at Birth, *Arch Neurol Psychiat*, 69:27-42. Horsley, 1886. Brain Surgery, *Brit Med J* 2:670-675.
 - Engel J Jr. Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? *Neuroscientist.* 2001 Aug;7(4):340-52.
 - Falconer y Taylor, 1968. Surgical treatment of Drug-Resistant Epilepsy Due to Mesial Temporal Sclerosis: Etiology and Significance. *Arch Neurol.* 19(4):353-61.
 - Fatzer R, Gandini G, Jaggy A, Doherr M, Vandeveld M. 2000. Necrosis of hippocampus and piriform lobe in 38 domestic cats with seizures: a retrospective study on clinical and pathologic findings. *J Vet Intern Med.*;14(1):100-4.
 - Fors S, Van Meervenne S, Jeserevics J, Rakauskas M, Cizinauskas S. 2015. Feline hippocampal and piriform lobe necrosis as a consequence of severe cluster seizures in two cats in Finland. *Acta Vet Scand.* 57(1):41.
 - Hasegawa D, Mizoguchi S, Kuwabara T, Hamamoto Y, Ogawa F, Matsuki N, Uchida K, Fujita M. 2014. Electroencephalographic features of familial spontaneous epileptic cats. *Epilepsy Res.*;108(6):1018-25.
 - Hasegawa D, Ohnishi Y, Koyama E, Matsunaga S, Ohtani S, Nakanishi A, Shiga T, Chambers JK, Uchida K, Yokoi N, Fukata Y, Fukata M. 2019. Deleted in colorectal cancer (netrin-1 receptor) antibodies and limbic encephalitis in a cat with hippocampal necrosis. *J Vet Intern Med.* 33(3):1440-1445.
 - Haymaker, Pentschew, Margoles, Bingham, 1958. Occurrence of lesions in the temporal lobe in the absence of convulsive seizures. with especial reference to the hippocampus, amígdala and anterior perforated substance. En: *Temporal lobe Epilepsy.* Baldwin y Bailey (editors). CC Thomas, Springfield: 166-202.
 - Horsley, 1886. Brain surgery. *Brit Med J* 2:670-675.
 - Kempf J, von Magnis J. 2019. Verdacht auf Hippocampusklerose bei einer Europäisch-Kurzhaarkatze mit der Diagnose Polycythaemia vera [Suspected hippocampal sclerosis in an european shorthair cat diagnosed with polycythemia vera]. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere.* 47(6):447-452.
 - Kitz S, Thalhammer JG, Glantschnigg U, Wrzosek M, Klang A, Halasz P, Shouse MN, Pakozdy A. 2017. Feline Temporal Lobe Epilepsy: Review of the Experimental Literature. *J Vet Intern Med.*;31(3):633-640.
 - Klang A, Högler S, Nedorost N, Weissenbacher-Lang C, Pákozdy Á, Lang B, Weissenböck H. 2018. Hippocampal necrosis and sclerosis in cats: A retrospective study of 35 cases. *Acta Vet Hung.* ;66(2):269-280.
 - Kuwabara T, Hasegawa D, Kobayashi M, Fujita M, Orima H. 2010a. Clinical magnetic resonance volumetry of the hippocampus in 58 epileptic dogs. *Vet Radiol Ultrasound.*;51(5):485-90.
 - Kuwabara T, Hasegawa D, Ogawa F, Kobayashi M, Fujita M, Suzuki H, Matsuki N, Orima H. 2010b. A familial spontaneous epileptic feline strain: a novel model of idiopathic/genetic epilepsy. *Epilepsy Res.*;92(1):85-8.
 - Lisman JE. 1999. Relating hippocampal circuitry to function: recall of memory sequences by reciprocal dentate-CA3 interactions. *Neuron.*;22(2):233-42.
 - Margerison y Corsellis, 1966. Epilepsy and the temporal

- lobes. A clinical, electroencephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy, with particular reference to the temporal lobes. *Brain* 89:499–530.
- Mizoguchi S, Hasegawa D, Kuwabara T, Hamamoto Y, Ogawa F, Fujiwara A, Matsuki N, Fujita M. 2014. Magnetic resonance volumetry of the hippocampus in familial spontaneous epileptic cats. *Epilepsy Res.* ;108(10):1940-4.
 - Morel y Wildi, 1956. Sclerose ammonienne et epilepsie: Etude anatomopathologique et statistique, *Acta Neurol Belg* 36:61-74.
 - Pákozdy A, Leschnik M, Tichy AG, Thalhammer JG. 2008. Retrospective clinical comparison of idiopathic versus symptomatic epilepsy in 240 dogs with seizures. *Acta Vet Hung.* 56(4):471-83.
 - Pákozdy A, Leschnik M, Sarchahi AA, Tichy AG, Thalhammer JG. 2010. Clinical comparison of primary versus secondary epilepsy in 125 cats. *J Feline Med Surg.* 12(12):910-6.
 - Pákozdy A, Gruber A, Kneissl S, Leschnik M, Halasz P, Thalhammer JG. 2011. Complex partial cluster seizures in cats with orofacial involvement. *J Feline Med Surg.* 13(10):687-93.
 - Pellegrino FC, Sica RE. 2004. Canine electroencephalographic recording technique: findings in normal and epileptic dogs. *Clin Neurophysiol.* 115(2):477-87.
 - Rusbridge C, Long S, Jovanovik J, Milne M, Berendt M, Bhatti SF, De Risio L, Farquhar RG, Fischer A, Matiasek K, Muñana K, Patterson EE, Pakozdy A, Penderis J, Platt S, Podell M, Potschka H, Stein VM, Tipold A, Volk HA. 2015. International Veterinary Epilepsy Task Force recommendations for a veterinary epilepsy-specific MRI protocol. *BMC Vet Res.* 11:194.
 - Sendrowski y Sobaniec, 2013. Hippocampus, hippocampal sclerosis and epilepsy. *Pharmacol Rep.* 65(3):555-565.
 - Sommer, 1880. Erkrankung des Ammonshornes als aetiologisches Moment der Epilepsie. *Arch Psychiatr Nervenkr* 361–375.
 - Small, S., Schobel, S., Buxton, R., Witter, M., Barnes, C. 2011. A pathophysiological framework of hippocampal dysfunction in ageing and disease. *Nat Rev Neurosci* 12, 585–601
 - Siegelbaum y Kandel, 2013. Prefrontal cortex, hippocampus, and the biology of explicit memory storage. In *Principles of neural science*. 5th ed. Kandel, Schwartz, Jessell, Siegelbaum y Hudspeth (editors). The cGraw-Hill Companies, Inc. 1490 pp.
 - Schmied O, Scharf G, Hilbe M, Michal U, Tomsa K, Steffen F. 2008. Magnetic resonance imaging of feline hippocampal necrosis. *Vet Radiol Ultrasound.* ;49(4):343-9.
 - Schwartzkroin PA. 2001. Mechanisms of brain plasticity: from normal brain function to pathology. *Int Rev Neurobiol.* 45:1-15.
 - Thom, 2009. Hippocampal sclerosis: progress since Sommer. *Brain Pathology* (19) 565–572.
 - Vandevelde, Higgins, Oevermann. 2012. *Veterinary Neuropathology: Essentials of Theory and Practice* (1st ed.). Wiley-Blackwell. New York. 113 pp.
 - Vanhaesebrouck AE, Posch B, Baker S, Plessas IN, Palmer AC, Constantino-Casas F. 2012. Temporal lobe epilepsy in a cat with a pyriform lobe oligodendroglioma and hippocampal necrosis. *J Feline Med Surg.* 14(12):932-7.
 - Wagner E, Rosati M, Molin J, Foitzik U, Wahle AM, Fischer A, Matiasek LA, Reese S, Flegel T, Matiasek K. 2014. Hippocampal sclerosis in feline epilepsy. *Brain Pathol.;* 24(6):607-19.
 - Wieser, 2004. ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia.* 45(6):695-714.
 - Yu Y, Hasegawa D, Hamamoto Y, Mizoguchi S, Kuwabara T, Fujiwara-Igarashi A, Tsuboi M, Chambers JK, Fujita M, Uchida K. 2018. Neuropathologic features of the hippocampus and amygdala in cats with familial spontaneous epilepsy. *Am J Vet Res.*;79(3):324-332.

Malformación tipo Chiari

Veinte años de continuo aprendizaje

Pellegrino, Fernando C*

* MV, PhD, Profesor Titular Facultad de Ciencias Veterinarias- UBA

Introducción

En los perros, la malformación tipo Chiari (MTC) con siringomielia secundaria (SM) es un trastorno doloroso hereditario, que se encuentra asociado a la braquicefalia y la miniaturización (Parker et al. 2011; Rutherford et al. 2012; Rusbridge 2013; Thøfner et al. 2014; Sanchis-Mora et al. 2016).

Aproximadamente 50-70% de los perros con MTC desarrollan SM (Cerde-Gonzalez et al. 2009a; Driver et al. 2012; Knowler et al. 2017a,b), que se caracteriza por el desarrollo de cavidades llenas de líquido en el interior de la médula espinal. La fisiopatología de la SM es motivo de controversia, pero existe consenso en que está asociada con la alteración del flujo de LCR, especialmente cuando hay una obstrucción a nivel del foramen magno (Spiteri et al. 2019). Aunque la SM se encuentra clásicamente asociada

con la presencia de signos clínicos, muchos individuos pueden ser asintomáticos para esta condición (Rusbridge et al. 2006; Parker et al. 2011; Thøfner et al. 2014). Por otra parte, la importancia de la MTC en ausencia de SM como causal de signos clínicos es incierta. Algunos perros que presentan MTC como única anomalía muestran comportamientos sugestivos de dolor neuropático (Cerde-Gonzalez et al. 2016a; Sparks et al. 2017); sin embargo, MTC es esencialmente universal en el Cavalier King Charles spaniel (CKCS), con muchos perros asintomáticos para esta condición (Wijnrocx et al. 2017). Estos hechos sugieren que el desarrollo de signos clínicos, tanto para MTC como para SM, es multifactorial, y que existen ciertos elementos adicionales que son capaces de modificar las características de la enfermedad (Dewey et al. 2005; Plessas et al. 2012; Cerde-Gonzalez et al. 2016a).

Definición

La descripción original de MTC realizada en el año 2000, como una condición en la que se encuentra reducida la fosa caudal, con impactación y/o herniación cerebelosa a través del foramen magno y alteración del flujo del LCR (Rusbridge et al. 2000) resulta insuficiente para comprender la complejidad de este trastorno, y numerosos estudios han demostrado que la MTC es mucho más complicada que eso (Lemay et al. 2014; Knowler et al. 2014, 2016, 2017a,b; Cerde-Gonzalez et al. 2015a,b, 2016b; Loughin y Marino 2015; Kiviranta et al. 2017). La asociación variable de la herniación cerebelosa y las anomalías cráneo-cervicales con la presencia y la severidad de la SM, implica la existencia de otras anomalías adicionales que se asocian con la MTC clínicamente significativa.

Teniendo en cuenta la totalidad de las variaciones anatómicas descritas, la MTC se define en la actualidad como *una compleja malformación del desarrollo del cráneo y las vértebras cervicales craneales, caracterizada por una insuficiencia ósea rostrocaudal que resulta en cambios conformacionales del neuroparénquima, y en una compactación del cerebro y la médula espinal craneal, particularmente en la unión cráneo-cervical* (Spiteri et al. 2019).

Prevalencia

La MTC ha sido reconocida como una característica raza-específica, con una prevalencia de 78-100% en el CKCS (Dewey 2008; Cerda-Gonzalez et al. 2009a, 2015a,b; Wijnrocx et al. 2017) y sus cruza (por ejemplo, cavoodle), especialmente si el cruzamiento es con otra raza más pequeña (Rusbridge 2020). Otras razas con alta prevalencia incluyen al Grifón de Bruselas,

Affenpinscher, Chihuahua, terrier de Yorkshire, Maltés y Pomerania, y gatos braquicefálicos, como Persa o Exótico. Ocasionalmente pueden afectarse otras razas como Bulldog Francés, Terrier de Boston, Pug, Habanés, Dachshund miniatura, Caniche toy/miniatura, Bichon frisé, Pinscher miniatura y Terrier de Staffordshire Americano (Rusbridge y Knowler 2003, 2004; Rusbridge 2005, 2020; Rusbridge et al. 2009; Limburg 2013; Knowler et al. 2018). Sorprendentemente, muchas razas toy braquicefálicas como el Pekinés, Shih Tzu y Spaniel japonés no muestran predisposición a la MTC, posiblemente debido al tamaño del neurocráneo y del cerebro, y la impronta genética (Rusbridge 2020).

Etiología

La alta prevalencia entre poblaciones de perros estrechamente relacionadas sugiere que MTC/

SM es heredable en los perros. Los estudios han mostrado características fenotípicas de herencia compleja y poligénica (rasgos complejos), que puede ser de inicio tardío, con una heredabilidad moderada a alta, y que probablemente involucre genes asociados con vías de señalización pro osteogénicas embriológicamente activas (Knowler et al. 2018; Rusbridge 2020).

Fisiopatología

Lo que caracteriza a la MTC es una desproporción entre el cráneo y el tejido nervioso, en la que la bóveda ósea cráneo-cervical es insuficiente para albergar al encéfalo y la médula espinal cervical craneal, lo que resulta en indentación o herniación cerebelosa y pérdida de LCR a nivel del foramen magno (**fig. 1**). Sin embargo, la MTC es mucho más compleja que la reducción de la fosa caudal, y en la actualidad se considera que la conformación

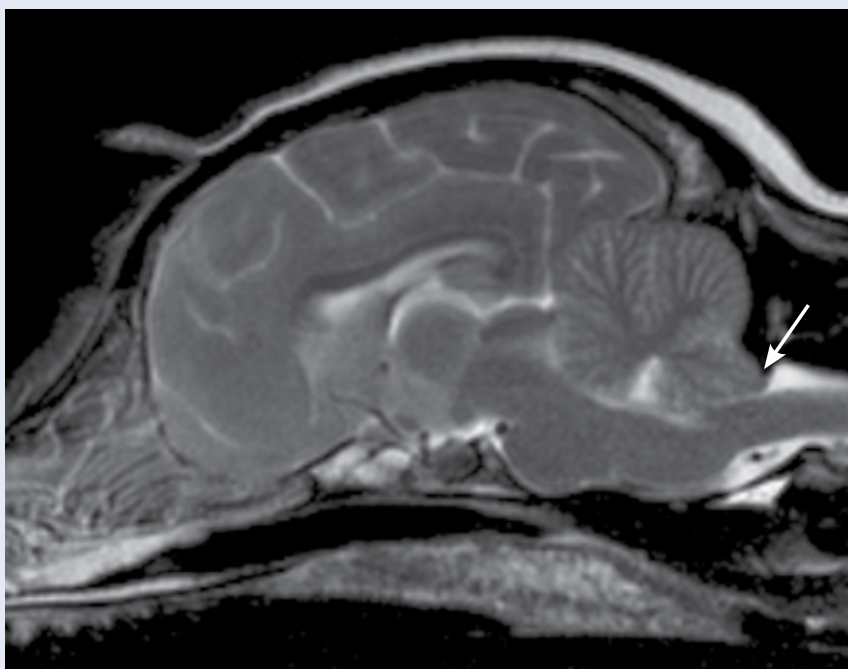


Figura 1. IRM en secuencia T2 (corte parasagital) del cerebro de un CKCS con MTC. Puede observarse la indentación y la herniación del cerebelo (flecha), y el colapso de la cisterna magna. Tomado de Upchurch JJ, McGonnell IM, Driver CJ, et al. 2011. Influence of head positioning on the assessment of Chiari-like malformation in Cavalier King Charles spaniels. *Vet Rec*;169:277. doi:10.1136/vr.d4395.

NEUROLOGÍA | Malformación tipo Chiari

craneofacial es un factor decisivo que contribuye significativamente a la MTC, e incrementa el riesgo de desarrollar SM (Rusbridge et al. 2009; Freeman et al. 2014, Knowler et al. 2014).

Además de la hipoplasia de los huesos supra y basioccipital (Scrivani et al. 2007; Rusbridge et al. 2009), la MTC está asociada con varias alteraciones anatómicas: a) reducción ósea craneana y desplazamiento caudal del parénquima neural, que resulta en un incremento compensatorio de la altura del cráneo, y reducción del tejido óseo de la cresta occipital (Knowler et al. 2014, 2017a); b) aplanamiento del cerebro anterior, con reducción y rotación ventral del bulbo olfatorio (Knowler et al. 2014, 2017a); c) reducción del tejido craneofacial, con disminución del tamaño/pérdida del seno frontal y presencia de un stop (ángulo formado entre los huesos nasal/maxilar y frontal) más definido (Knowler et al. 2020); d) anomalías cráneo-cervicales, que incluyen desplazamiento rostral del atlas y el axis (superposición atlanto-axial), elevación de la médula oblonga con o sin doblamiento (*kinking*), disminución de la angulación dorsal de la sincondrosis esenooccipital (flexura esenoidea) y de la angulación dorsal del axis sobre la base del cráneo, presencia de una flexura cervical que se extiende caudalmente a C2, y compresión dorsal de la médula espinal por bandas atlantoaxiales (Cerde-Gonzalez et al. 2009a; Knowler et al. 2017a,b); e) agrandamiento relativo del cerebelo (Cross et al. 2009; Driver et al. 2010a; Shaw et al. 2012); f) disminución del volumen de los senos venosos (Fenn et al. 2013) y del tamaño del foramen yugular (Schmidt et al. 2012) (figs. 2 y 3).

Para establecer las asociaciones

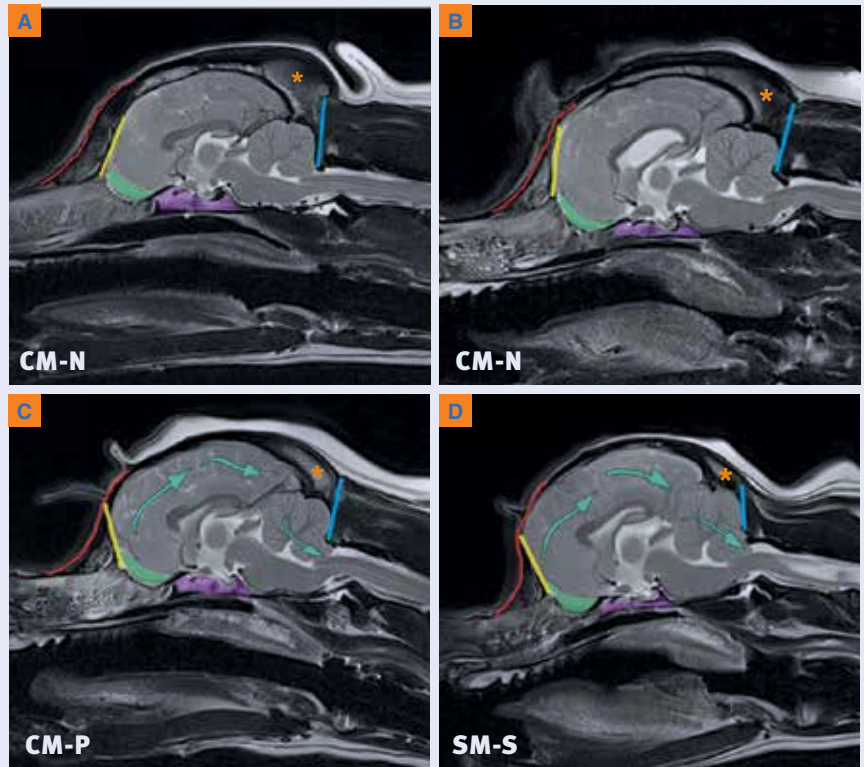


Figura 2. IRM en secuencia T2 (corte parasagital) del cerebro de y la región cervical craneal, ilustrando el espectro de cambios en la MTC/SM, entre CKCS asintomáticos y sintomáticos. (a) CKCS normal (CM-N); (b) CKCS normal (CM-N); (c) CKCS con dolor asociado a MTC (CM-P); (d) CKCS con signos específicos de SM (SM-S). La apariencia del cráneo, la unión cráneo-cervical y el cerebro es sutilmente distinta entre los perros afectados y no afectados. Línea roja: contorno del hocico, el stop y la "frente". El ángulo del stop y el tamaño del seno frontal se reducen progresivamente con la afección clínica; línea amarilla: aplanamiento frontal progresivo del cerebro, proporcional a la afección clínica; sombreado verde: reducción progresiva y desplazamiento ventral del bulbo olfatorio, proporcionales a la afección clínica; sombreado violeta: acortamiento progresivo y reducción del basicráneo, especialmente del hueso presfenoides, proporcional a la afección clínica; flechas turquesas: En CM-P y SM-S, el cerebro anterior se encuentra desplazado caudalmente. El espacio para el rombencéfalo está limitado rostralmente por el cerebro anterior y caudalmente por la parte caudal del cráneo, que se encuentra disminuida. El cerebelo pierde su forma redondeada y es desplazado a través del foramen magno; línea azul: con el incremento de la afección clínica, el hueso supraoccipital se hace más aplanado y corto, y el foramen magno dorsal (opisthion) se vuelve más rostral respecto a la cresta occipital; asterisco naranja: reducción progresiva del tejido óseo de la cresta occipital en la medida que aumenta la afección clínica; sin embargo, el dimorfismo sexual puede influenciar esta característica. Tomado de Rusbridge C. 2020. New considerations about Chiari-like malformation, syringomyelia and their management. In Practice:252-267;doi:10.1136/inp.m1869.

entre las variaciones anatómicas y la presencia de MTC/SM, se realizaron diversos estudios morfométricos con mediciones de las alteraciones de volumen, de las

dimensiones lineares, y/o de los ángulos del cráneo y de la unión cráneo-cervical, en perros sanos y con MTC/SM. Todos ellos se han focalizado fundamentalmente

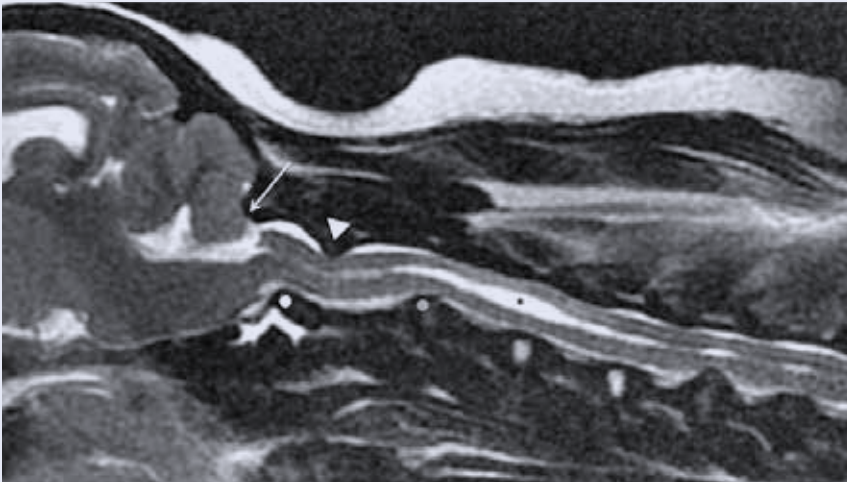


Figura 3. IRM en secuencia T2 (corte parasagital) del cerebro de la unión cráneo-cervical de un Chihuahua afectado por MTC/SM. Se observa una banda dural causando compresión dorsal de la médula espinal dorsal en la unión C1-C2 (punta de flecha); dilatación simultánea del canal central y siringomielia en la médula espinal cervical (asterisco); indentación cerebelosa y superposición atlanto-occipital (flecha); disminución de la angulación dorsal del axis sobre la base del cráneo (círculo blanco); flexura cervical, extendida caudalmente a C2 (círculo gris). También se observa una hernia de disco intervertebral en el espacio de disco C5-C6. Gentileza de la Dra. Sofía Cerda-González.

en esclarecer la patogénesis de la SM secundaria, más que de la propia MTC. La síntesis de sus conclusiones son las siguientes: a) La fosa caudal se encuentra reducida en perros con SM (Carrera et al. 2009; Cerda-Gonzalez et al. 2009a; Driver et al. 2010b; Shaw et al. 2013); b) el volumen cerebeloso es mayor en CKCS con MTC/SM que en perros control (Shaw et al. 2012), y su forma es anormal en perros con MTC/SM, en relación a los perros control (Lu et al. 2003; Cerda-Gonzalez et al. 2009a; Rusbridge y Knowler 2006); c) no hay correlación entre la severidad de la herniación cerebelosa y los signos neurológicos (Lu et al. 2003); d) existe una disposición morfológica diferente de todo el parénquima neural en los perros con SM (Carruthers et al. 2009; Cross et al. 2009; Driver et al. 2010b; Knowler et al. 2014); e) durante la adquisición de las

IRM, la flexión de la cabeza incrementa la herniación cerebelosa y agranda el espacio de LCR entre el cerebelo y el tronco encefálico (Upchurch et al. 2011); f) el volumen de los senos venosos es menor en CKCS con MTC/SM en relación a los perros con MTC (Fenn et al. 2013), y la base del cráneo se encuentra reducida, con estrechamiento del foramen yugular, lo que podría incrementar la presión venosa intracraneana e impedir la absorción de LCR (Rusbridge et al. 2009; Schmidt et al. 2012); g) hay una obstrucción del flujo de LCR a nivel del foramen magno en los perros con MTC/SM (Cerda-Gonzalez et al. 2009a), lo que podría resultar en una asincronía entre las ondas de presión arterial y de LCR en la médula espinal cervical, predisponiendo a SM (Driver et al. 2013a,b); h) la presencia de signos de vacío de señal en las IRM

en el acueducto mesencefálico, asociado con dilatación ventricular y SM, sugiere turbulencia en el flujo de LCR y, posiblemente, una reducción de la adaptabilidad cerebral (Scrivani et al. 2009); i) las anomalías de la unión cráneo-cervical no predicen el desarrollo o el empeoramiento de los signos de SM, pero pueden contribuir a su presencia (Cerda-Gonzalez et al. 2015a,b, 2016b); j) los perros jóvenes con SM desarrollan signos más severos, y las siringes se agrandan con el tiempo (Loderstedt et al. 2010; Driver et al. 2012; Cerda-Gonzalez et al. 2016a); k) la anchura máxima de la siringe es el mejor predictor de dolor, rascado fantasma y escoliosis en perros con SM. Tanto el dolor como el tamaño de la siringe se correlacionan positivamente con la localización de la cavidad en la mitad dorsal de la médula espinal (Rusbridge et al. 2007; Schmidt et al. 2013a).

Aunque hay consenso en cuanto a que lo que provoca la SM es la presión dinámica aberrante, el mecanismo exacto de su desarrollo es desconocido, y se han propuesto múltiples teorías que intentan explicarlo, aunque hasta ahora ninguna ha dado respuestas convincentes. Tampoco hay consenso absoluto acerca del origen del líquido de las siringes, en lo que se refiere a si deriva del fluido extracelular o del LCR. La teoría más aceptada es que la obstrucción del flujo de LCR en el espacio subaracnoideo provoca una discordancia del tiempo de llegada entre el pico de presión del pulso arterial y el pico de presión del pulso del LCR. La llegada anticipada del pico de presión del LCR favorece su flujo en el interior del espacio perivascular. Este espacio cambia de tamaño durante el ciclo cardíaco, y se encuentra

dilatado cuando la presión de la microvasculatura del parénquima medular es baja. Si en ese momento el pico de presión de LCR es alto, el espacio perivascular podría actuar como una válvula unidireccional "con fugas" permitiendo el escape de un fluido bajo en proteínas hacia el interior del parénquima medular y hacia el canal central, provocando la formación de siringes (Levine 2004).

La SM generalmente progresa a medida que pasa el tiempo. Un estudio comparó los distintos grados de MTC y SM, establecidos por la Asociación Británica de Veterinaria y el Kennel Club, y no encontró diferencias en el grado de MTC dependientes de la edad; sin embargo, el grado de SM fue mayor en los perros mayores (Wijnrocx et al. 2017). En otro estudio se realizó un seguimiento de CKCS sintomáticos y asintomáticos con SM. Cuando se reevaluaron luego de un período de 71 meses, el 32% de los perros asintomáticos mostraban signos clínicos, y el 56% de los individuos inicialmente sintomáticos habían empeorado a pesar del tratamiento (Cerde-Gonzalez et al. 2016a).

La fisiopatología de la MTC/SM incluye la consideración de 3 puntos claves, que constituyen los mayores factores de riesgo para desarrollar esta condición, y están estrechamente relacionados entre sí: *el cierre prematuro de las suturas craneanas, la braquicefalia, y la airorrinquia* (Knowler et al. 2018; Rusbridge 2020).

El crecimiento longitudinal del cráneo está determinado por la sincondrosis esfeno-occipital. Su remoción completa en ratas de experimentación cambia drásticamente el crecimiento craneano, resultando en un marcado desplazamiento rostral de los

cóndilos del occipital, una rotación rostroventral del plano del foramen magno, y notorias diferencias en la angulación de la base del cráneo (Lloyd et al. 1961). Los estudios en perros acerca de los patrones raza-específicos de las suturas craneanas y el cierre de las sincondrosis en relación al ángulo prebasal, destacan su estrecha relación con la forma definitiva del cráneo (Geiger y Haussman 2016). En las razas braquicefálicas, la sincondrosis esfeno-occipital se osifica más tempranamente que en las mesaticefálicas (12 meses de edad y 16 meses de edad, respectivamente), y lo hace más precozmente aún en CKCS, raza que tiene un 80% de probabilidades de osificación a los 8 meses de edad (Schmidt et al. 2013b). El cierre precoz de las sincondrosis esfeno-occipital e interesfenoidal define la braquicefalia (Schmidt et al. 2013b; Knowler et al. 2018), que se caracteriza por un cráneo corto y ancho, la marcada retroflexión facial en relación a la base del cráneo (airorrinquia) y la rotación ventral del cerebro (Roberts et al. 2010; Schoenebeck et al. 2013, Geiger y Haussman 2016). Estos cambios resultan en la reducción del tamaño de la fosa caudal, modifican la morfología neuroparenquimatosa, y alteran la dinámica del LCR (Driver et al. 2013b). El cierre prematuro de las suturas craneanas es una de las principales causas de la forma de la cabeza en CKCS, lo que sustenta la teoría acerca de la relación entre la morfología anormal craneofacial y la predisposición a MTC (Schmidt et al. 2011, 2013b).

La braquicefalia y la airorrinquia no son suficientes para explicar por completo la fisiopatología de la MTC/SM. Esta condición es más compleja aun y, además

del cierre prematuro de las sincondrosis esfeno-occipital y la interesfenoidal, probablemente involucre otras suturas (particularmente la sutura lambdoidea) y/u otras causas de insuficiencia craneana. La presencia de signos clínicos también está fuertemente influenciada por un drenaje venoso insuficiente, hipertensión venosa intracraneana y cambios en la adaptabilidad cerebral, y por las características morfológicas del canal espinal cervical craneal (Rusbridge et al. 2009; Schmidt et al. 2012; Knowler et al. 2018). La disminución de la adaptabilidad cerebral afecta su capacidad para amortiguar los cambios en la PIC ocurridos por los pulsos de presión sistólica, mediante reducciones comparables del volumen de LCR. En este caso se produciría un flujo turbulento a nivel del foramen magno, predisponiendo al engrosamiento de las meninges (bandas atlantoaxiales) y a la SM (Cerde-Gonzalez et al. 2009a; Schmidt et al. 2012; Driver et al. 2013a; Fenn et al. 2013). Aunque la MTC ha sido considerada como un modelo espontáneo de la Malformación tipo Chiari I de los humanos adultos, se asemeja mucho más a la herniación del rombencéfalo observada en las craniosinostosis complejas, como el síndrome de Crouzon (Erdoğan et al. 1997; Rich et al. 2003; Tamburrini et al. 2012).

Los cambios óseos y de los tejidos blandos asociados con braquicefalia pueden impactar en el sistema de drenaje del LCR, predisponiendo a la ventriculomegalia (Pilegaard et al. 2017), al aumento de presión intracraneana (PIC) (Nagra et al. 2008; Schmidt et al. 2012; Orešković y Klarica 2014) y a la SM (Chikly y Quaghebeur 2013; Flint y Rusbridge 2014; Mitchell

et al. 2014). Sin embargo, no todos los perros braquicefálicos están predispuestos a MTC/SM. La condición de braquicéfalo no se define solamente por la anchura facial, determinada por la mayor distancia intergomática. El tamaño del cráneo incluye al hocico, y se cuantifica y caracteriza mediante el índice craneofacial (Evans y de Lahunta 2012), que es altamente variable y determina diversos fenotipos braquicefálicos, muy diferentes entre ellos (Knowler et al. 2018) (fig. 4). Las razas braquicefálicas extremas, como el CKCS, presentan acortamiento facial, elevación rostral del paladar, arqueamiento de la apófisis cigomática, ojos dirigidos hacia adelante, hipogénesis maxilar, crecimiento aberrante de los cornetes, rotación dorsal de los dientes (Schmidt et al. 2013b), engrosamiento de la parte rostral del paladar blando, y alargamiento de su parte caudal (Spiteri et al. 2019) (ver fig. 4-C). Estas variaciones morfológicas provocan un cambio en la forma encefálica, que pasa a ser de ovalada (semejante a una pelota de rugby) a redondeada (semejante a una

pelota de fútbol), con un aplastamiento de la región frontal del cerebro y un aumento de altura compensatorio de la región occipital (Rusbridge 2020) (fig. 5). La rotación y la reducción del tamaño del bulbo olfatorio es uno de los elementos que puede contribuir a la alteración en el sistema de flujo del LCR (Roberts et al. 2010). El bulbo olfatorio tiene un papel significativo en la circulación y el drenaje alternativo del LCR, por medio del sistema glinfático (flujo masivo de líquido intersticial mediado por la astroglia), y en su absorción a través de los turbinados nasales (Hladky et al. 2014; Schuenemann y Oechtering 2014; Sun et al. 2018). En consecuencia, las distorsiones de las dimensiones del cráneo, de la morfología de la cara relacionadas a la braquicefalia extrema, y la subsecuente obstrucción del flujo de LCR, pueden explicar la presencia de signos clínicos de la MTC como anomalía única (Knowler et al. 2017b), y constituir factores adicionales de riesgo para el desarrollo de SM. En este sentido, la obstrucción del flujo de LCR que se observa en la MTC/

SM puede analogarse al bloqueo de las vías aéreas por los tejidos blandos que se observa en el síndrome obstructivo respiratorio braquicefálico; de allí su propuesta de denominación como síndrome braquicefálico obstructivo de los canales de LCR (Knowler et al. 2018).

Estudios realizados en CKCS, Chihuahua y Affenpinscher han permitido establecer la caracterización de variables fenotípicas que determinan la MTC/SM sintomática. Las 3 razas tienen en común 2 importantes cambios en la angulación, que se asocian significativamente a la hipoplasia del hueso occipital y a una disminución del volumen de la fosa caudal: la flexura esenoidea, rostral a la sincondrosis eseno-occipital, y la flexura cervical, que se extiende caudalmente a C2 (ver fig. 3). Estas características, juntas o individualmente, introducen factores de riesgo en relación a la severidad de la SM, debido a la obstrucción del flujo de LCR y/o al compromiso de la adaptabilidad cerebral (Knowler et al. 2017a) (fig. 6).

Otro estudio permitió caracterizar el fenotipo sintomático de la MTC, la SM secundaria y la

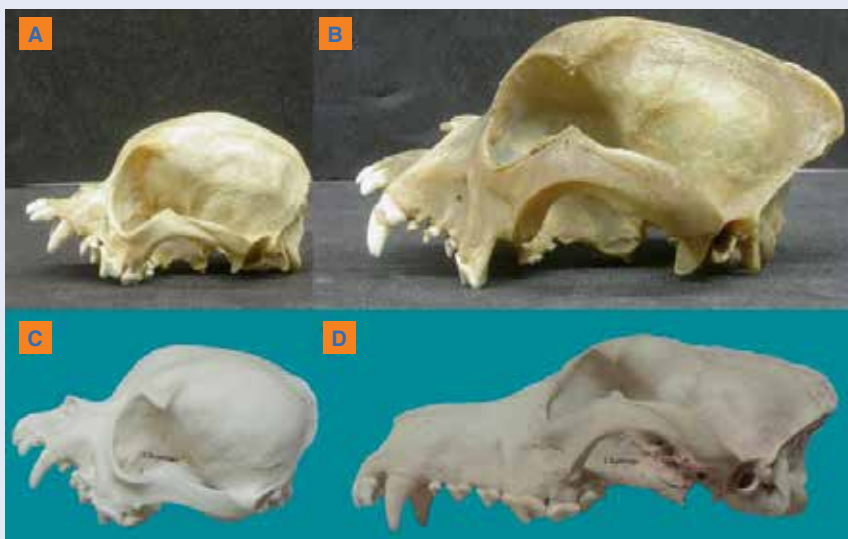


Figura 4. Comparación de distintos tipos de cráneos caninos que ilustran la braquicefalia. A: Lapdog (raza toy miniaturizada); B: Bulldog (raza braquicefálica grande); C: Cavalier King Charles Spaniel (raza toy braquicefálica); D: Pastor alemán (raza mesocefálica grande). Nótese la retroflexión dorsal del hocico (airorringuia) en A-C, y la hipogénesis del hueso occipital, en C (característico de la MTC), comparado con A, B y D. Tomado de Knowler SP. Characterisation of Chiari-like malformation and secondary syringomyelia in selected toy dog breeds using magnetic resonance imaging. 2017. Tesis doctoral. Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad de Surrey, Guilford.

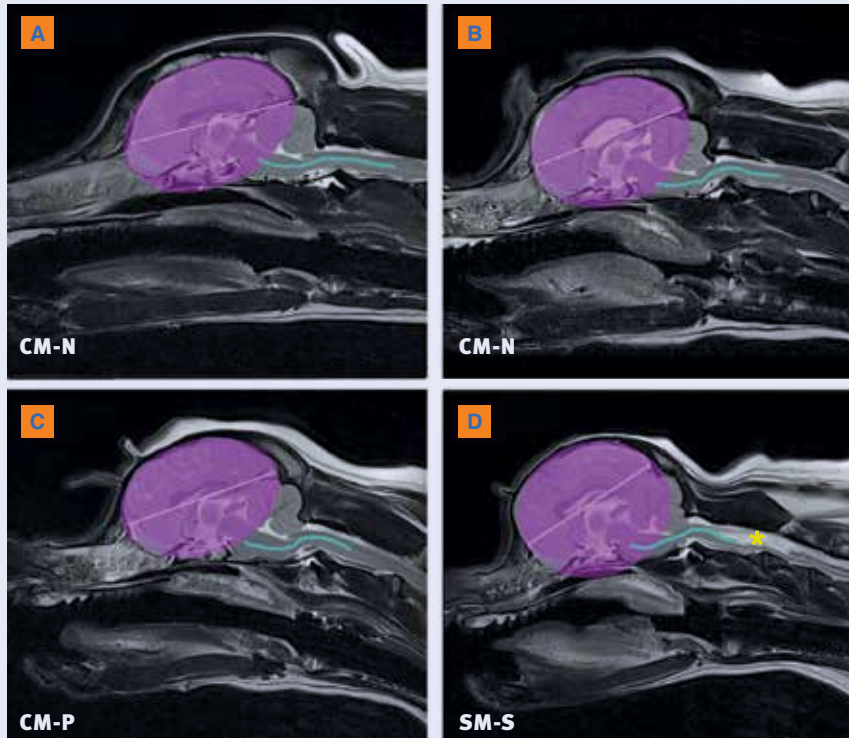


Figura 5. IRM en secuencia T2 (corte parasagital) del cerebro de y la región cervical craneal, ilustrando el espectro de cambios en la MTC/SM, entre CKCS asintomáticos y sintomáticos. (A) CKCS normal (CM-N); (B) CKCS normal (CM-N); (C) CKCS con dolor asociado a MTC (CM-P); (d) CKCS con signos específicos de SM (SM-S). Sombreado rosa: desde (A) a (D) se observa el cambio del contorno del cerebro anterior, desde la forma de una pelota de rugby a la de una pelota de fútbol a causa de la braquicefalia extrema; línea blanca: rotación ventral progresiva del eje del cerebro; asterisco amarillo: siringomielia; línea turquesa: cambios en la conformación de la unión cráneo-cervical a causa de las anomalías conformacionales del occipital, el atlas y el axis. El atlas se encuentra muy cerca del cráneo con una marcada flexura cervical, que determina elevación (kinking) de la médula oblonga. Tomado de Rusbridge C. 2020. New considerations about Chiari-like malformation, syringomyelia and their management. In Practice:252-267;doi:10.1136/inp.m1869.

braquicefalia en la raza CKCS, en base a medidas morfométricas obtenidas por IRM de cerebro y de la unión cráneo-cervical. En comparación al grupo control asintomático, y dependiendo del tipo de anomalía predominante (braquicefalia o trastornos cráneo-cervicales), se pueden diferenciar un grupo MTC asociado a dolor, y un grupo SM. En el *grupo MTC asociado a dolor* predomina la braquicefalia, y se observa un mayor aplastamiento

del cerebro anterior, un basioccipital más corto, y una mayor altura craneana compensatoria; sin embargo, el incremento de la distancia entre el atlas y el basioccipital facilita la dinámica del flujo de LCR y resulta un factor de protección contra la SM. El *grupo SM* se caracteriza por la presencia de diferentes combinaciones de anomalías del cerebro anterior, la fosa caudal y la unión cráneo-cervical y, puede presentar 2 subtipos de conformaciones

anómalas: la primera está fuertemente influenciada por las incongruencias cráneo-cervicales, con el diente del axis más inclinado y muy cercano al basioccipital, que resulta en un aumento de las flexuras esfenoidal y cervical, con elevación de la médula oblonga y pérdida de la cisterna magna. El otro fenotipo está más influenciado por la braquicefalia extrema, que resulta en un incremento de la flexura esfenoidal, de modo similar al grupo MTC asociado a dolor. El factor común en ambos subtipos del grupo SM es la reducción del volumen de la fosa caudal y el mayor compromiso del flujo de LCR hacia la médula espinal (Knowler et al. 2017b).

Manifestaciones clínicas

El signo más consistente y debilitante en MTC/SM es el dolor, que puede manifestarse en una variedad de formas (Sparks et al. 2017; Hechler y Moore 2018; Rusbridge et al. 2019). Sin embargo, los signos de dolor no son dependientes de la presencia de SM, lo que sugiere que la MTC por sí sola puede ocasionarlo, o ser un epifenómeno (Rusbridge et al. 2019). En todo caso, el reconocimiento de las manifestaciones clínicas que pueden orientar al diagnóstico de dolor asociado a MTC es un verdadero desafío, e implica necesariamente la exclusión de otras posibles causas (Rusbridge et al. 2018).

Los signos comunes a los perros con MTC o MTC/SM son absolutamente inespecíficos, y consisten en vocalización, reducción de la actividad física, dificultad para subir escaleras, dolor espinal, cambios en el estado emocional, trastornos del sueño, aversión a ser tocados, y frotamiento de la

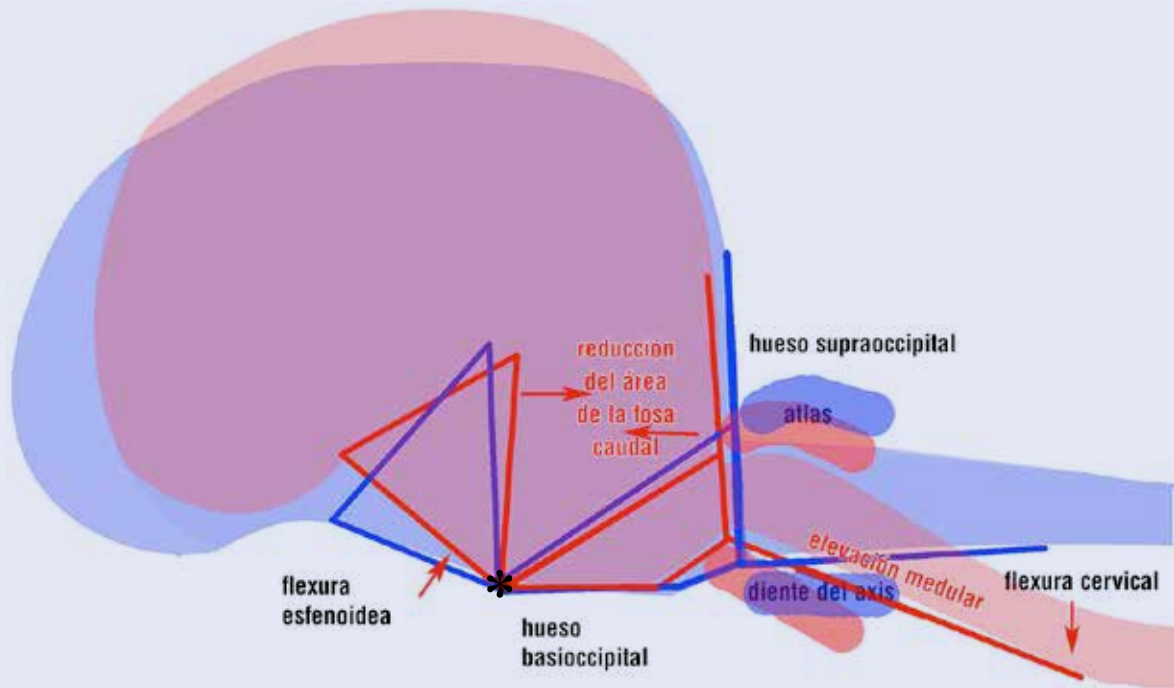


Figura 6. Marco esquemático de las principales características de un cráneo con MTC (líneas rojas), y un cráneo "normal" (líneas azules), que ilustra las diferencias subyacentes en la parte caudal del cráneo y las vértebras cervicales craneales. Las líneas rojas (perros afectados con SM) se encuentran superpuestas a las que representan la normalidad (líneas azules) en la base del cráneo, a lo largo de un punto fijo (señalado con el asterisco), que indica el dorso de la sincondrosis eseno-occipital. El basiesfenoides, y posiblemente el preesfenoides, está flexionado dorsalmente (flexura esenoidea). Las vértebras cervicales craneales se disponen más rostralmente, con el proceso odontoides angulado ventralmente con la elevación de la médula oblonga (flexura cervical). Tomado de Knowler SP, Galea GL, Rusbridge C. 2018. Morphogenesis of Canine Chiari Malformation and Secondary Syringomyelia: Disorders of Cerebrospinal Fluid Circulation. *Frontiers in Veterinary Sciences*;5:171; doi:10.3389/fvets.2018.00171.

cabeza y las orejas. Los signos específicos de dolor asociado a SM se observan solamente cuando las siringes son de gran tamaño, e incluyen rascado fantasma, escoliosis y deficiencias motoras y sensitivas (Rusbridge et al. 2019; Rusbridge 2020).

El dolor asociado a la MTC se relaciona a la dificultad para equilibrar la PIC, debido a la obstrucción del flujo de LCR y a la disminución de la adaptabilidad cerebral. La PIC se encuentra influenciada por el pulso sistólico, el drenaje venoso, el balance entre la producción y la absorción de LCR, y los efectos microgravitacionales que se producen, por

ejemplo, cuando el perro es alzado bruscamente, o cuando cambia en forma súbita la posición de su cabeza (Rusbridge et al. 2019; Rusbridge 2020). En los humanos, la PIC se incrementa por la maniobra de Valsalva, al toser o al contraer el abdomen; en los individuos que son alzados por el esternón en forma brusca podría darse una situación similar (Flint y Rusbridge 2014; Rusbridge et al. 2019). Además, el aumento del esfuerzo espiratorio secundario al síndrome obstructivo respiratorio braquicefálico puede alterar el flujo de LCR, la presión venosa, o ambas a la vez (Spiteri et al. 2019).

Muchos perros con SM pueden ser asintomáticos, especialmente si la siringe se sitúa centralmente y es pequeña (Nalborczyk et al. 2017). Dependiendo de la localización y la extensión del daño medular, la SM puede producir signos clínicos específicos, consistentes en rascado fantasma y escoliosis, y otros más inespecíficos, como dolor espinal o alteraciones sensitivas y motoras (Rusbridge et al. 2019; Rusbridge 2020). El rascado fantasma se presenta en casi el 70% de los perros con SM severa, y en el 100% de los perros con una siringe ≥ 6.4 mm, especialmente si está localizada en la parte

superficial del cuerno dorsal de la sustancia gris de los segmentos medulares C3-C6 (vértebras C2-C5), del lado ipsilateral al rascado. Se sospecha que el rascado fantasma se produce a causa de la hipersensibilización de generadores de patrones centrales localizados en el plexo lumbosacro. Diversos patrones motores rítmicos, incluyendo el rascado, la respiración y la locomoción, pueden ser iniciados por la activación de generadores de patrones centrales, consistentes en circuitos neuronales locales distribuidos a lo largo de toda la médula espinal (Marder y Bucher 2001). Se ha sugerido que el daño asociado a SM en la parte superficial del cuerno dorsal de sustancia gris medular cervical podría influenciar las proyecciones descendentes a los generadores de patrones centrales lumbosacros, y ocasionar una desinhibición de los circuitos neurales del rascado (Nalborczyk et al. 2017).

La escoliosis (tortícolis cervicotorácica) se observa exclusivamente en los perros con SM severa. Se caracteriza porque la cabeza se inclina ventralmente y el hombro sobresale hacia afuera, del lado contralateral e ipsilateral, respectivamente, del sitio de la lesión (Rusbridge et al. 2019). Se piensa que resulta de un daño asimétrico en el cuerno dorsal de sustancia gris medular, distribuido a lo largo de varios segmentos medulares, que provoca una alteración de la información aferente propioceptiva proveniente de los husos neuromusculares cervicales (Van Biervliet et al. 2004, Rusbridge et al. 2007).

El dolor espinal es un signo común en perros con SM, y no se encuentra limitado a la región cervical (Rusbridge et al. 2019). En un estudio, el 76% de perros

CKCS con SM en la región C1-C4, tenían también siringes en C5-T1 y/o T2-L2, y el 48% tenía en la región L3-L7. La extensión de la SM más allá de la médula espinal cervical puede explicar el hallazgo de dolor espinal en todo el neuroeje en perros sintomáticos (Loderstedt et al. 2011). Se cree que el daño medular que provoca la SM en las láminas más profundas del cuerno dorsal de sustancia gris medular, con preservación de las láminas superficiales, resulta en una reorganización de las vías de procesamiento nociceptivo, debido a la muerte o la alteración funcional de tipos celulares específicos (Rusbridge y Jeffery 2008). El dolor en los pacientes afectados podría estar mediado por una alteración en la distribución de neurotransmisores. Se ha demostrado que la sustancia P se acumula en el tejido circundante a la siringe, alterando la modulación y la percepción del dolor (Hu et al. 2012). También se ha sugerido que la SM puede provocar cambios en las concentraciones de GABA, lo que resulta en la desinhibición de las vías nociceptivas (Rusbridge y Jeffery 2008).

En un trabajo en CKCS afectados por MTC o MTC/SM (Rusbridge et al. 2019), los signos clínicos que no tuvieron ninguna relación con la presencia o el tamaño de las siringes fueron: vocalización; dolor espinal; cambios en la actividad física; renuencia o dificultad a subir escaleras, asociada o no con vocalización; cambios en el estado emocional (timidez, ansiedad, conducta de huida o agresividad); trastornos del sueño (inquietud nocturna); y aversión a ser tocado o cepillado. La vocalización se observó en el 65,4% de los casos (espontánea o cuando cambiaban de posición

durante el descanso en el 55,3% de los perros; postural –cuando eran alzados por el esternón– en el 29,2%; y durante la defecación en el 2,3%). La vocalización postural se observó en perros sin siringes, o con siringes de menos de 4 mm. El dolor espinal se registró en el 54,6% de los casos (cervical en el 32,3% de los perros, toracolumbar en el 36,9%, lumbosacro en el 12,3%). Los cambios en la actividad física fueron observados en el 37,7% de los perros. De ellos, el 33,8% mostraron intolerancia al ejercicio, el 12,3% se mostraron letárgicos, y el 8,5% mostraron ambas manifestaciones clínicas. Los cambios en el estado emocional estuvieron presentes en el 30% de los perros, y la conducta de huida se observó solamente en perros con siringes. La inquietud nocturna se registró en el 22,3% de los individuos. La aversión a ser tocado o cepillado estuvo presente en el 30% de los animales, particularmente en la cabeza, las orejas o el cuello (25,4%). Los signos clínicos que estuvieron asociados significativamente con las siringes fueron: rascado (fantasma o ficticio y/o frotamiento de la cabeza o de las orejas); tortícolis cervicotorácica (escoliosis); deficiencias posturales; y debilidad. El rascado fantasma se observó en el 67% de los perros con siringes severas (mayores a 4 mm), y en todos los perros con siringes de más de 6,4 mm. El rascado o frotamiento de la cabeza y/u oídos estuvo presente en el 28% de los perros y, curiosamente, estuvo inversamente asociado al tamaño de las siringes. La debilidad y la tortícolis cervicotorácica se registraron en el 39% y en el 27% de los casos, respectivamente (Rusbridge et al. 2019).

Diagnóstico

La creciente popularidad de las razas braquicefálicas y la disponibilidad de las imágenes por resonancia magnética (IRM), determinan que el reconocimiento de MTC/SM sea cada vez más frecuente en medicina veterinaria. Sin embargo, el diagnóstico del dolor asociado a MTC es un verdadero desafío, porque los signos clínicos son inespecíficos y, a diferencia de lo que sucede con la SM, sus características imagenológicas definitorias están pobremente establecidas, o son ambiguas (Rusbridge 2020).

La Asociación Británica de Veterinaria y el Kennel Club propusieron un esquema de gradientes para MTC/SM, en base a los resultados de las IRM. Para MC hay 3 grados, desde CM 0 (sin ningún tipo de malformación), a CM 2 (severa herniación cerebelosa); también hay 3 grados para SM, desde SM 0 (médula espinal normal) a SM 2 (dilatación del canal central con un diámetro interno igual o mayor a 2 mm, siringes separadas, o presiringes con o sin dilatación del canal central) (fig. 7). Este sistema de gradientes histórico no se relaciona con la severidad de la SM ni toma en cuenta los perros con

SM pero sin MTC (Knowler et al. 2014; Harcourt-Brown et al. 2015; Wijnrocx et al. 2017).

La mayoría de los CKCS tienen MTC en menor o mayor medida, con una prevalencia de 78 a 100% (Cerdeña-Gonzalez et al. 2009a; 2015). Sin embargo, la estimación de la severidad y, en consecuencia, el riesgo de padecer la enfermedad clínica y de transmitirlo a la descendencia es mucho más problemático. Por eso es imprescindible diferenciar las características imagenológicas que muestran variaciones anatómicas normales no patogénicas, de las que indican MTC/SM clínica (Knowler et al. 2018).

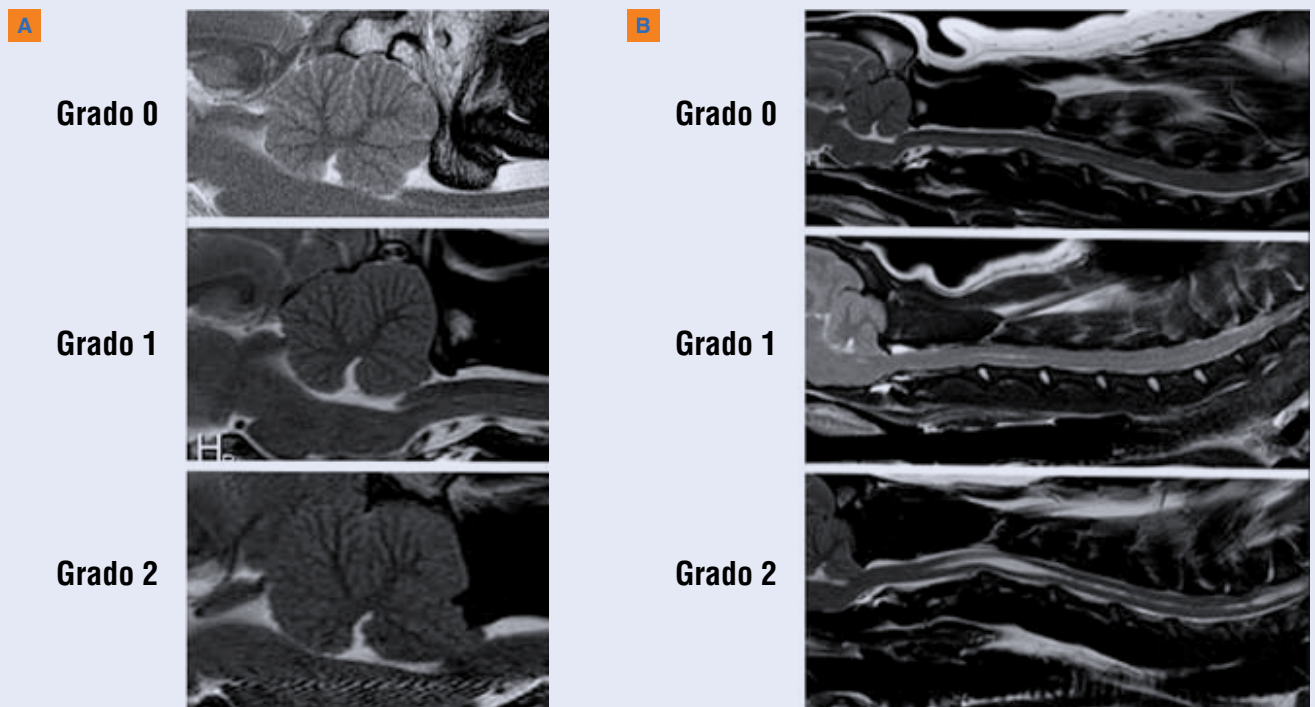


Figura 7. Esquema de gradientes de MTC (A) y SM (B), recomendado por la Asociación Británica de Veterinaria para usar en protocolos de cría. Para MTC, los perros se clasifican como normales (grado 0; el cerebelo tiene forma redondeada con LCR entre el vermis y el foramen magno); con moderada MTC (grado 1; el cerebelo no es redondeado, y se encuentra indentado por el hueso supraoccipital, pero el LCR aún está presente); o con sustancial MTC (grado 2, el cerebelo está impactado en el foramen magno, o herniado a través de esta estructura). Para la SM, los perros se clasifican como normales (grado 0; sin dilatación del canal central o siringe); con moderada SM (grado 1; canal central dilatado con un diámetro interno < 2 mm); o con sustancial SM (grado 2; siringomielia con canal central > 2 mm, siringe separada o presiringe no central). Tomado de Hechler AC, Moore SA. 2018. Understanding and treating Chiari-like malformation and syringomyelia in dogs. *Topics in Companion An Med*;33:1-11.

Antes de establecer un diagnóstico basado exclusivamente en las imágenes, se debe tener en cuenta que los perros con MTC pueden ser asintomáticos, pueden presentar signos en ausencia de SM, y que la SM no siempre es sintomática (Cerdá-Gonzalez y Dewey 2010). En un trabajo que evaluó 555 CKCS con MTC declarados asintomáticos por sus propietarios, el 46% presentaba SM; en los perros de 1 año de edad la prevalencia fue del 25%, incrementando el valor hasta llegar al 70% en perros de 72 o más meses (Parker et al. 2011). Otro estudio evaluó la incidencia de MTC y SM en 16 CKCS normales, de los cuales el 43,7% presentó SM, y el 100% tenía algún grado de herniación cerebelosa (Couturier et al. 2008). En un trabajo sobre 56 perros Griffón de Bruselas asintomáticos, el 60,7% de ellos tenía MTC; la SM se presentó con y sin MTC (37,5 y 8,9%, respectivamente). El 75% de los animales presentó ventriculomegalia moderada a severa (Rusbridge et al. 2009). En otro trabajo sobre 185 perros no-CKCS (incluyendo Cocker spaniel, Golden retriever, Labrador retriever, Jack Russel terrier, Springer spaniel y American Staffordshire terrier, entre otros), la indentación cerebelosa se identificó en el 44% de los animales, y la impactación en 22%. Ninguno de ellos mostró herniación cerebelosa. Los CKCS incluidos en el trabajo (14 perros) tenían un diagnóstico diferente a MTC; todos ellos presentaron indentación cerebelosa, 86% tenían impactación, y el 29% herniación cerebelosa. Por otra parte, los autores encontraron que el posicionamiento de la cabeza en extensión para realizar las IRM

incrementa significativamente la indentación y la impactación cerebelosa (Harcourt-Brown et al. 2015).

El diagnóstico de MTC/ SM requiere de imágenes por resonancia magnética (IRM). Si bien la identificación de SM y su relación con el diagnóstico clínico son relativamente sencillos, la evaluación de dolor asociado a MTC ofrece mayores dificultades. Su diagnóstico se sospecha en las razas predispuestas que presentan signos que sugieren dolor neuropático, como una historia de vocalización sin un desencadenante obvio, cuando cambian de posición, cuando están echados, o cuando se los levanta tomándolos debajo del esternón; dolor espinal; frotamiento o rascado de la cabeza y los oídos; reticencia o dificultad para subir escaleras; intolerancia al ejercicio o disminución de la actividad física; trastornos del sueño; o cambios de comportamiento como mayor ansiedad, agresividad o conducta de huida. Todos estos signos deben estar correlacionados con los hallazgos de las IRM, consistentes con los cambios característicos de MTC, determinados por estudios morfométricos (Rusbridge et al. 2019). Tales cambios incluyen la braquicefalia extrema, con acortamiento de la base del cráneo y compactación rostrorotatoria que resulta en aplanamiento del cerebro anterior, desplazamiento ventral y reducción del tamaño de los bulbos olfatorios, y aumento de la altura del cráneo, especialmente en la región occipital (Knowler et al. 2017b). Estos cambios sugieren obstrucción de los canales de LCR, incluyendo reducción del espacio subaracnoideo craneano y espinal, sumado a un aumento de volumen de todos los ventrículos y cisternas (ventriculomegalia),

a excepción de la cisterna magna, que se encuentra reducida (Rusbridge et al. 2019).

La SM puede ser asintomática (Parker et al. 2011) y, cuando se interpretan las IRM, se debe evaluar la localización y el tamaño de la siringe, y si su presencia se correlaciona con los signos clínicos. Las imágenes correspondientes a una siringe activa muestran signos de "vacío de señal" en el interior de la cavidad (pérdida de señal –hipointensidad– en las imágenes ponderadas en T2) (**fig. 8**), que indican un flujo pulsátil o turbulento (Scrivani et al. 2009), que se supone es la causa del aumento de tamaño de la siringe (Sherman et al. 1987). Una cavidad activa es expansiva en el interior de la médula espinal, y generalmente tiene una forma asimétrica en las imágenes transversas. Por el contrario, una siringe inactiva se localiza centralmente, es elíptica en las imágenes sagitales, y habitualmente simétrica y circular en las imágenes transversales, por lo que su contorno es regular (Rusbridge et al. 2007). Se debe evaluar la anchura máxima de la siringe en los cortes transversales; un valor de ≥ 4 mm indica una siringe clínicamente relevante, especialmente si se encuentra del lado donde se produce el rascado fantasma, y del lado opuesto a la inclinación de la cabeza cuando hay escoliosis/tortícolis cervicotorácica (Kiviranta et al. 2017; Rusbridge 2018; Rusbridge et al. 2018).

Se pueden utilizar diversos mapeos morfométricos como una herramienta diagnóstica raza-específica para calificar el dolor asociado a MTC. Por ejemplo, en CKCS, un volumen de la fosa caudal menor al 13,3%, calculado como la proporción entre el



Figura 8. IRM en secuencia T2 (corte parasagital) del cerebro y de la región cervical craneal en un CKCS afectado por MTC/SM. Las imágenes muestran pérdida del espacio subaracnoideo craneano y borramiento de los surcos cerebrales (asteriscos celestes), herniación cerebelosa a través del foramen magno, signo de vacío de señal en el interior de la siringe que sugiere flujo pulsátil o turbulento (flecha verde), y una presiringe (edema). Tomado de Rusbridge C, Stringer F, Knowler SP. 2018. Clinical application of diagnostic imaging of Chiari-like malformation and Syringomyelia. *Front Vet Sci*;5. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00280>

volumen de la fosa caudal en relación a la totalidad de la cavidad craneana, se ha asociado con la presencia y/o gravedad de los signos clínicos, con una sensibilidad del 70% y una especificidad del 92% (Cerde-Gonzalez et al. 2009a). En el Grifón de Bruselas, la medición radiológica de la relación entre la altura y la longitud de la fosa caudal con un valor menor a 1,92 se ha asociado con la predicción de MTC sintomática, con una sensibilidad del 87% y una especificidad del 78% (Rusbridge et al. 2009). Sin embargo, los procesos para realizar mediciones morfométricas son laboriosos, requieren entrenamiento especializado, y su práctica está confinada a grupos que investigan la patogénesis y las bases genéticas de la enfermedad (Knowler et al. 2017). En la actualidad se está desarrollando un método basado exclusivamente en datos, facilitado por un método de aprendizaje automático, para descubrir patrones subyacentes a las imágenes

e identificar potenciales biomarcadores asociados a dolor y MTC y SM en el cráneo entero (Spiteri et al. 2019).

La tomografía computada (TC) no se utiliza como una técnica de rutina para el diagnóstico de MTC/SM debido a su baja sensibilidad. Es una técnica recomendable para aquellos pacientes candidatos a cirugía de descompresión suboccipital, para poder visualizar mejor el defecto óseo y planear de manera anticipada el procedimiento quirúrgico. Mediante el ultrasonido, a veces se pueden observar las siringes y la protrusión cerebelosa, utilizando como ventana ultrasonográfica la unión cráneo-cervical a nivel de la cisterna magna (Loughin 2015; Hechler et al. 2018).

Recientemente se comunicó la utilización de imágenes térmicas infrarrojas médicas, con el objeto de identificar cambios en los patrones termográficos asociados con ausencia o presencia de SM en perros CKCS con MTC.

La optimización del conjunto de funciones de las imágenes produjo una precisión máxima de casi 70%, con una sensibilidad de 81,3% y una especificidad de 57,8% para detectar la presencia de SM (Larkin et al. 2020).

En los perros diagnosticados con MTC se puede realizar punción de LCR para determinar la existencia de enfermedad inflamatoria concurrente, que pueda estar contribuyendo a la presencia de signos clínicos. Cabe señalar, sin embargo, que las características del LCR pueden estar alteradas en CKCS con MTC, con aumentos leves en los niveles de la concentración de proteínas y del recuento de células nucleadas, siendo este último un parámetro proporcional al tamaño de la siringe (Whittaker et al. 2011). También se han encontrado niveles elevados de citocinas proinflamatorias, interleucina-6 (IL-6) y sustancia P en el LCR de CKCS, en asociación con un estado clínico doloroso, en particular en los casos con SM asimétrica (elevada sustancia P) y el compromiso del cuerno dorsal de sustancia gris (elevación de IL-6 y de sustancia P) (Hu et al. 2012; Schmidt et al. 2013). Estos hallazgos sugieren un papel potencial de estas sustancias en la determinación de la situación clínica. En los perros normales, la sustancia P y la IL-6 juegan un papel importante en la función inmune de la médula espinal, respondiendo ante una lesión y a la regeneración de la misma. En el contexto del dolor neuropático, sin embargo, también son responsables del aumento de la excitabilidad de las neuronas sensoriales primarias y el empeoramiento de la sensibilidad central (Ozaktay et al. 2006; Kawasaki et al. 2008). Paradójicamente, se han encontrado niveles más bajos

de la sustancia P en el parénquima de la médula espinal en CKCS con SM sintomática, aunque la expresión de este neuropéptido fue más asimétrica que en los CKCS asintomáticos, Beagles, y perros de raza mixta (Hu et al. 2012).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de MTC/SM depende de la exclusión de cualquier enfermedad que pueda mimetizar uno o más de los signos clínicos que presenta esta condición (dolor espinal, inclinación cefálica, tetraataxia/paresia, frotamiento facial, rascado de oídos y cuello, interrupción del sueño, letargia, intolerancia al ejercicio, convulsiones y otros) (Spiteri et al. 2019). Es de suma importancia evaluar por completo la región para descartar otras anomalías que puedan explicar los signos clínicos observados. Se ha comunicado que el 43-92% de los perros con MTC tienen al menos una patología cráneo-cervical concurrente que puede provocar signos clínicos similares (Cerde-Gonzalez et al. 2009a,c), como elevación (kinking) de la médula oblonga (66-68%), banda dural/fibrosa (38-42%) (Cerde-Gonzalez et al. 2009a; Marino et al. 2012), superposición atlanto-occipital (28%) (Cerde-Gonzalez et al. 2009b; Dewey et al. 2009; Marino et al. 2012), u otros trastornos tales como otitis media efusiva (OME), enfermedad del disco intervertebral, ventriculomegalia o displasia occipital (Wright 1979; Watson et al. 1989; Simoens et al. 1994). La ventriculomegalia es una de las consecuencias de la obstrucción del flujo de LCR (Driver et al. 2010a), y no tiene correlación con la eventual presencia de convulsiones (Driver et al. 2013c). La displasia occipital se observa

con frecuencia en razas toy y razas braquicefálicas, y constituye un hallazgo incidental, por lo que no hay que sobrevalorarla desde el punto de vista clínico (Wright 1979; Watson et al. 1989; Simoens et al. 1994).

Por otra parte, las razas con alta prevalencia, como el CKCS, están predispuestas a muchas otras enfermedades neurológicas (Rusbridge 2005), que incluyen el síndrome del perro caza-moscas (Brown 1987), epilepsia idiopática (Hulsmeyer et al. 2015; Rusbridge 2004), parálisis idiopática del nervio facial, asociada o no a enfermedad vestibular (Motta et al. 2011), mioclonías cefálicas y cervicales (Rusbridge 2017), y mielopatía degenerativa (Zeng et al. 2014). Estas condiciones no relacionadas pueden ser malinterpretadas como una consecuencia de la MTC, la SM o ambas, especialmente cuando la única anomalía encontrada en las IRM es la MTC/SM (Rusbridge et al. 2019). Además, algunos perros pueden presentar otras patologías que ofrecen una explicación alternativa para los signos clínicos inespecíficos observados, como la enfermedad de disco intervertebral (Summers et al. 2015), y la OME (McGuinness et al. 2013). La presencia de comorbilidades incrementa significativamente el desafío que implica determinar a qué condición corresponde cada uno de los signos clínicos presentes (Rusbridge et al. 2019; Rusbridge 2020). En un estudio sobre CKCS con grados variables de SM, durante el período de seguimiento algunos perros desarrollaron nuevas condiciones neurológicas no relacionadas, como OME (45%), mioclonías cefálicas y cervicales (13,1%), síndrome de disfunción cognitiva (0,8%), tremor ortostático de los miembros pelvianos

(3,8%), eventos paroxísticos no categorizados (1,5%), parálisis del nervio facial (3,8%), síndrome vestibular (3,8%), y sordera (0,8%). De todas ellas, solamente las mioclonías y la OME se asociaron a la presencia de SM severa. Sin embargo, la OME no estuvo significativamente asociada al frotamiento y rascado de cabeza y/o de oídos. Estos signos clínicos son particularmente difíciles de interpretar en cuanto a su origen real (Rusbridge et al. 2019). La OME es una secuela de la conformación braquicefálica y del escaso drenaje del oído medio (Stem-Bertholtz et al. 2003; Rusbridge 2004; Guerin et al. 2015), y aunque la intervención quirúrgica puede mejorar los signos clínicos, muy frecuentemente se observan recidivas, porque no es posible eliminar el factor predisponente, que es la conformación craneofacial (Guerin et al. 2015).

Los diagnósticos diferenciales más comunes para MTC/SM incluyen OME, mioclonías cervicales, paresia/parálisis facial idiopática, enfermedad vestibular idiopática, infarto de la arteria cerebelosa rostral, subluxación atlanto-axial, enfermedad del disco intervertebral, meningoencefalitis de origen desconocido, mielopatía degenerativa, alergias cutáneas, enfermedad periodontal, síndrome braquicefálico, enfermedad mitral degenerativa, pancreatitis crónica, reflujo gastroesofágico, epilepsia idiopática, discinesias paroxísticas, o síndrome del perro caza-moscas (Rusbridge et al. 2019; Rusbridge 2020).

Tratamiento

El tratamiento de la MTC/SM comprende terapias médicas y quirúrgicas. El manejo médico

de la SM se basa en comunicaciones anecdóticas, y consiste en la administración de analgésicos y otras medicaciones que tienden a reducir la producción de LCR; apunta a la mejoría de los signos clínicos y de la calidad de vida. Los agentes de primera línea para el tratamiento del dolor neuropático incluyen pregabalina y gabapentin. Se puede implementar un tratamiento multimodal, con la participación de otros agentes analgésicos y antiinflamatorios, tales como tramadol, topiramato, amantadina, memantina o amitriptilina, e incluso cannabidiol (2 mg/kg 2 veces al día). Los perfiles específicos de farmacoterapia varían según la preferencia del médico. La acetazolamida, furosemida, cimetidina u omeprazol también se pueden usar para modular la producción de LCR, aunque su efectividad es controversial. La acetazolamida también se utiliza para deprimir la excitabilidad neuronal. Los glucocorticoides se incorporan a menudo por sus efectos antiinflamatorios y analgésicos, y para la modulación de la producción de LCR. Por último, el metocarbamol puede ser utilizado, en particular para los casos en que se observaron espasmos musculares. Las terapias no farmacológicas incluyen la acupuntura y la terapia física (Cerdeira-Gonzalez y Dewey 2010; Rusbridge y Jeffery 2008; Rusbridge 2020).

A la fecha, existen 3 ensayos clínicos de corto plazo (14 a 25 días) que han evaluado la efectividad del carprofeno, gabapentin y topiramato (Plessas et al. 2015), y la pregabalina (Sanchis-Mora et al. 2019; Thoenes et al. 2020), además de un estudio de resultados a largo plazo (39 ± 14,3 meses) (Plessas et al. 2012). En relación a los estudios de corto

plazo, la administración de topiramato y gabapentin combinados con carprofeno resultó en una mejoría de la calidad de vida de los perros afectados, que no se observó con el uso de carprofeno solamente (Plessas et al. 2015). La pregabalina, de acuerdo a la valoración de los propietarios, también resultó efectiva en el tratamiento de la hiperalgesia, la alodinia y el dolor neuropático (Sanchis-Mora et al. 2019), así como también en el control del rascado fantasma asociado a SM (Thoenes et al. 2020). Respecto a los resultados del estudio a largo plazo, el 75% de los perros que recibieron terapia médica (principalmente gabapentin o pregabalina) mostraron una progresión de los signos clínicos, aunque las tres cuartas partes tuvieron una aceptable calidad de vida, según la percepción de los propietarios. El 15% fue eutanasiado durante el período de observación (Plessas et al. 2012). En base a estos estudios, hay poca evidencia de la mejoría del dolor utilizando solamente carprofeno, alguna evidencia en relación a la combinación de carprofeno (2,2 mg/kg 2 veces al día) y gabapentin (10-30 mg/kg 2 o 3 veces al día), o carprofeno y topiramato (5-10 mg/kg 3 veces al día), y razonable evidencia para la utilización de pregabalina (5-10 mg/kg 2 o 3 veces al día) y gabapentin (Hechler et al. 2018; Rusbridge 2020).

En forma anecdótica se ha comunicado una respuesta favorable a antiácidos como cimetidina (5-7 mg/kg 3 veces al día), acetazolamida (4-8 mg/kg/día) u omeprazol (0,5-1,5 mg/kg una o 2 veces al día). El principio de su utilización se basa en la reducción de la producción de LCR y, en consecuencia, la reducción de uno de los factores que

contribuyen al dolor asociado a MTC y SM. El efecto del omeprazol sobre la producción de LCR ha sido cuestionado en base a la evaluación del cociente de albúmina (relación entre la concentración de albúmina en el LCR y en el suero) (Girod et al. 2016), aunque la validez de esta variable como marcador indirecto ha sido puesta en duda por el mismo grupo de trabajo (Girod et al. 2019). De cualquier modo, el omeprazol probablemente no alcance concentraciones terapéuticas en el plexo coroideo, por lo que su real efectividad permanece sin esclarecer (Rusbridge 2020).

La decisión quirúrgica se determina por la gravedad de los signos clínicos, la rapidez de la progresión de la enfermedad, el grado de respuesta al tratamiento médico, las características del propietario y la preferencia clínica. También debe ser evaluado en virtud de la probabilidad de resolución de los signos clínicos, el riesgo de recurrencia y los riesgos propios del procedimiento. La descompresión del foramen magno (craniectomía suboccipital) es el procedimiento de elección para el tratamiento de MTC/SM, y en algunos casos se asocia con laminectomía dorsal de C1 y C2, para hacer frente a la compresión neural más allá de la unión atlanto-occipital. Si es necesario, también puede realizarse una incisión en la banda dural que recubre el cerebelo y la médula espinal cervical craneal (durotomía), con el fin de restaurar el flujo del LCR a través de esta región. Después de la descompresión, y dependiendo de las preferencias del cirujano, puede realizarse un injerto dural, o malla de titanio y placa de polimetilmetacrilato (craneoplastia). Si se realiza una craneoplastia, la colocación del implante

se evalúa mediante TC, obtenida antes de la recuperación de la anestesia. Para el tratamiento de la SM también se puede realizar un desvío siringo-subaracnoideo o siringo-pleural, solo o en combinación con la descompresión del foramen magno, aunque ninguna de estas técnicas es completamente satisfactoria (Rusbridge 2020). Los resultados de la descompresión del foramen magno han sido evaluados al corto y al largo plazo. La tasa de éxito en el corto plazo, en lo que respecta al control del dolor, es de aproximadamente 80-94%, con una mejoría más sustancial cuando se realiza precozmente, en individuos que han tenido menor duración de los signos clínicos antes de la cirugía (Dewey et al. 2005; Dewey et al. 2007; Rusbridge 2007; Ortinou et al. 2015). Aproximadamente el 45% de los perros operados tienen una buena calidad de vida en los 2 años posteriores a la cirugía, aunque la mayoría debe seguir recibiendo tratamiento médico (Rusbridge 2007). Al largo plazo, la descompresión del foramen magno sola se ha asociado con una recidiva del 25-47% debido a la formación de cicatrices en el sitio quirúrgico (Dewey et al. 2007; Rusbridge 2007); para disminuir este efecto se ha sugerido la adición de la craneoplastia al procedimiento, aunque no hay estudios de seguimiento a largo plazo que demuestren su real utilidad. La resolución de las siringes no ocurre necesariamente luego de la cirugía, aunque los signos clínicos mejoren al corto plazo (Vermeersch et al. 2004; Rusbridge 2007). Debido a que muchos perros también mejoran con manejo médico, en la actualidad no hay evidencia suficiente que sustente la eficacia de los procedimientos quirúrgicos

(Rusbridge 2020). La cirugía está indicada particularmente en aquellos animales con dolor asociado a MTC que responden parcialmente o no responden al tratamiento médico. En esta situación, la descompresión craneo-cervical es probablemente la cirugía de elección. Sin embargo, si los signos clínicos indican SM (por ejemplo, dolor fantasma, debilidad), el procedimiento quirúrgico es menos exitoso, debido a la persistencia de las siringes (Rusbridge 2020).

Prevención

MTC/SM fue destacada como una preocupación sustancial por el *Consejo para el Bienestar de los Animales de Compañía*, hace ya más de una década (CAWC 2006; Penderis 2013). En la actualidad se está tomando conciencia acerca de la necesidad de desarrollar estrategias de crianza basadas en la evidencia, que consideren los problemas de conformación y las enfermedades hereditarias. Para alcanzar este objetivo es necesario evitar los fenotipos extremos que pueden afectar la salud y el bienestar de los perros, y brindar orientación y asesoramiento acerca del modo de criar, para evitar problemas particulares raza-específicos (Bateston 2010).

En 2006 se elaboraron una serie de recomendaciones a los criadores para reducir la prevalencia de MTC/SM, focalizadas en retirar de la crianza los perros en los que la SM aparecía en forma precoz, al tiempo que se mantenía la diversidad genética. Los resultados inmediatos de este programa de crianza indicaron que cuando los padres estaban libres de SM, las crías también lo estaban. A la inversa, la descendencia con

SM provenía de padres con SM (Knowler et al. 2011).

La realización de IRM a los potenciales reproductores es una buena práctica, pero no es capaz de otorgar una medida objetiva acerca del riesgo de desarrollar MTC o SM. En la actualidad se están desarrollando métodos de aprendizaje automático para identificar patrones subyacentes en los datos provenientes de las IRM, que no están influenciados por la intervención humana, más allá de la identificación del fenotipo fundamental. Los resultados preliminares indican que las principales regiones que pueden ser útiles como biomarcadores relevantes para el diagnóstico en perros con dolor asociado a MTC comparados con perros control, son el piso del tercer ventrículo y el tejido neural asociado, y la región en el hueso esfenoideos (pre y basiesfenoideos) alrededor de la silla turca; en los perros con SM, los biomarcadores más relevantes son el preesfenoideos, y la región comprendida entre el paladar blando y la lengua. Sin embargo, deben realizarse mayor cantidad de investigaciones para determinar la asociación entre la severidad de la enfermedad y la magnitud de la distorsión morfológica indicada por estos biomarcadores (Spiteri et al. 2019).

Bibliografía

- Bateson P. 2010. Independent Inquiry into Dog Breeding. Micropress Ltd, Halesworth, Suffolk.
- Brown PR. 1987. Fly catching in the Cavalier King Charles spaniel. Vet Rec;120:95.
- Carrera I, Dennis R, Mellor DJ, et al. 2009. Use of magnetic resonance imaging for

- morphometric analysis of the caudal cranial fossa in Cavalier King Charles Spaniels. *Am J Vet Res*;70:340-345. doi: 10.2460/ajvr.70.3.340.
- Carruthers H, Rusbridge C, Dubé MP, et al. 2009. Association between cervical and intracranial dimensions and syringomyelia in the Cavalier King Charles Spaniel. *J Small Anim Pract*;50:394-8. doi: 10.1111/j.1748-5827.2009.00768.x
 - CAWC. 2006. Breeding and Welfare in Companion Animals Aspects of Modifications, Through Selective Breeding or Breeding and Welfare in Companion Animals, Sidmouth.
 - Cerda-Gonzalez S, Olby NJ, McCullough S, et al. 2009a. Morphology of the caudal fossa in Cavalier King Charles Spaniels. *Vet Radiol Ultrasound Off J Am Coll Vet Radiol Int Vet Radiol Assoc*;50:37-46.
 - Cerda-Gonzalez S, Dewey CW, Scrivani PV, et al. 2009b. Imaging features of atlanto-occipital overlapping in dogs. *Vet Radiol Ultrasound*;50:264-268
 - Cerda-Gonzalez S, Olby NJ, McCullough S, et al. 2009c. Morphology of the caudal fossa in Cavalier King Charles Spaniels. *Vet Radiol and Ultrasound*;50:37-46.
 - Cerda-Gonzalez S, Dewey CW. 2010. Congenital Disease of the Craniocervical Junction in the Dog. *Vet Clin of North Am Small Anim Pract*;40(1):121-141.
 - Cerda-Gonzalez S, Olby NJ, Griffith EH. 2015a. Dorsal compressive atlantoaxial bands and the craniocervical junction syndrome: association with clinical signs and syringomyelia in mature Cavalier King Charles Spaniels. *J Vet Intern Med*;29:887-892.
 - Cerda-Gonzalez S, Olby NJ, Griffith EH. 2015b. Medullary position at the craniocervical junction in mature Cavalier King Charles Spaniels: relationship with neurologic signs and syringomyelia. *J Vet Intern Med*;29(3):882-886. <https://doi.org/10.1111/jvim.12605>.
 - Cerda-Gonzalez S, Olby NJ, Griffith EH. 2016a. Longitudinal study of the relationship among craniocervical morphology, clinical progression, and syringomyelia in a cohort of Cavalier King Charles Spaniels. *J Vet Intern Med*;30:1090-1098.
 - Cerda-Gonzalez S, Bibi KF, Gifford AT, et al. 2016b. Magnetic resonance imaging-based measures of atlas position: relationship to canine atlantooccipital overlapping, syringomyelia and clinical signs. *Vet J*;209:133-138. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.01.008>.
 - Chikly B, Quaghebeur J. 2013. Reassessing cerebrospinal fluid (CSF) hydrodynamics: a literature review presenting a novel hypothesis for CSF physiology. *J Body Mov Therap*;17:344-54. doi: 10.1016/j.jbmt.2013.02.002
 - Couturier J, Rault D, Cauzinille L. 2008. Chiari-like malformation and syringomyelia in normal CKCS: a multiple diagnostic imaging approach. *J Small Anim Pract*;49:438-443.
 - Cross HR, Cappello R, Rusbridge C. 2009. Comparison of cerebral cranium volumes between Cavalier King Charles Spaniels with Chiari-like malformation, small breed dogs and Labradors. *J Small Anim Pract*;50:399-405.
 - Dewey CW, Berg JM, Barone G, et al. 2005. Foramen magnum decompression for treatment of caudal occipital malformation syndrome in dogs. *J Am Vet Med Assoc*;227:1270-1275.
 - Dewey CW, Marino DJ, Bailey KS et al. 2007. Foramen magnum decompression with cranioplasty for treatment of caudal occipital malformation syndrome in dogs. *Vet Surg*;36:406-415.
 - Dewey CRC. 2008. Treatment of canine Chiari-like malformation and syringomyelia. In: Bongura J, Twedt DC, editors. *Kirk's current veterinary therapy*. St Louis (MO):Saunders Elsevier;p.1102-7.
 - Dewey CW, Cerda-Gonzalez S, Scrivani PV, et al. 2009. Surgical stabilization of a craniocervical junction abnormality with atlanto-occipital overlapping in a dog. *Comp Cont Ed Pract Vet*;31:E1-E6.
 - Driver CJ, Rusbridge C, Cross HR, et al. 2010a. Relationship of brain parenchyma within the caudal cranial fossa and ventricle size to syringomyelia in cavalier King Charles spaniels. *J Small Anim Pract*;51:382-386.
 - Driver CJ, Rusbridge C, Cross HR, et al. 2010b. Association between Chiari-like malformation and syringomyelia in cavalier King Charles spaniels. *Vet Rec*;167:306-306. doi: 10.1136/vr.167.8.306-a
 - Driver CJ, De Risio L, Hamilton S, et al. 2012. Changes over time in craniocerebral morphology and syringomyelia in Cavalier King Charles Spaniels with Chiari-like malformation. *BMC Vet Res*;8:215.
 - Driver CJ, Volk HA, Rusbridge C, et al. 2013a. An update on the pathogenesis of

- syringomyelia secondary to Chiari-like malformations in dogs. *Vet J*;198:551-9.
- Driver CJ, Watts V, Bunck AC, et al. 2013b. Assessment of cerebellar pulsation in dogs with and without Chiari-like malformation and syringomyelia using cardiac-gated cine magnetic resonance imaging. *Vet J*;198:88-91. doi: 10.1016/j.tvjl.2013.05.017 PMID: 23770398
 - Driver CJ, Chandler K, Walmsley G, et al. 2013c. The association between Chiari-like malformation, ventriculomegaly and seizures in cavalier King Charles spaniels. *Vet J*;195:235-237.
 - Erdinçler P, Dashti R, Kaynar MY, et al. 1997. Hydrocephalus and chronically increased intracranial pressure in achondroplasia. *Child Nerv Syst*;13:345-8.
 - Evans HE, de Lahunta A. 2012. *Miller's Anatomy of the Dog*, 4e. Saunders.
 - Fenn J, Schmidt MJ, Simpson H, et al. 2013. Venous sinus volume in the caudal cranial fossa in Cavalier King Charles Spaniels with syringomyelia. *Vet J Lond Engl*;197:896-897.
 - Flint G, Rusbridge C. 2014. *Syringomyelia: A Disorder of CSF Circulation*. 1st ed. London: Springer.
 - Freeman AC, Platt SR, Kent M, et al. 2014. Chiari-Like Malformation and Syringomyelia in American Brussels Griffon Dogs. *J Vet Intern Med*;1551-1559. doi:10.1111/jvim.12421.
 - Geiger M, Haussman S. 2016. Cranial suture closure in domestic dog breeds and its relationships to skull morphology. *Anat Rec*;299: 412-420. doi:10.1002/ar.23313.
 - Girod M, Allerton F Gommeren K, et al. 2016. Evaluation of the effect of oral omeprazole on canine cerebrospinal fluid production: a pilot study. *Vet J*;209:119-124.
 - Girod M, Allerton F Gommeren K, et al. 2019. CSF omeprazole concentration and albumin quotient following high dose intravenous omeprazole in dogs. *Research in Veterinary Science*;125:266-271.
 - Guerin V, Hampel R, Ter Haar G. 2015. Video-otoscopy-guided tympanostomy tube placement for treatment of middle ear effusion. *J Small Anim Pract*;56:606-612.
 - Harcourt-Brown TR, Campbell J, Warren-Smith C, et al. 2015. Prevalence of Chiari-like malformations in clinically unaffected dogs. *J Vet Intern Med*;29:231-7. doi: 10.1111/jvim.12477
 - Hechler AC, Moore SA. 2018. Understanding and treating Chiari-like malformation and syringomyelia in dogs. *Topics in Companion An Med*;33:1-11.
 - Hladky SB, Barrand MA, Woollam D, et al. 2014. Mechanisms of fluid movement into, through and out of the brain: evaluation of the evidence. *Fluids Barriers CNS*;11(1):26. <https://doi.org/10.1186/2045-8118-1-26>.
 - Hu HZ, Rusbridge C, Constantino-Casas F, et al. 2012. Distribution of substance P and calcitonin gene-related peptide in the spinal cord of Cavalier King Charles spaniels affected by symptomatic syringomyelia. *Res Vet Sci*;93:318-320.
 - Hulsmeyer VI, Fischer A, Mandigers PJ, et al. 2015. International veterinary epilepsy task Force's current understanding of idiopathic epilepsy of genetic or suspected genetic origin in purebred dogs. *BMC Vet Res*;11:175.
 - Kawasaki Y, Zhang L, Cheng JK, et al. 2008. Cytokine mechanisms of central sensitization: Distinct and overlapping role of interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in regulating synaptic and neuronal activity in the superficial spinal cord. *J Neurosci*;28:5189-5194.
 - Kiviranta AM, Rusbridge C, Laitinen-Vapaavuori O, et al. 2017. Syringomyelia and craniocervical junction abnormalities in Chihuahuas. *J Vet Intern Med*;31(6):1771-1781. <https://doi.org/10.1111/jvim.14826>.
 - Knowler SP, McFadyen AK, Rusbridge C. 2011. Effectiveness of breeding guidelines for reducing the prevalence of syringomyelia. *Vet Record*;169:681-681
 - Knowler SP, McFadyen AK, Freeman C, et al. 2014. Quantitative analysis of Chiari-like malformation and syringomyelia in the Griffon Bruxellois dog. *PLoS One*;9(2):e88120. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088120>.
 - Knowler SP, van den Berg H, McFadyen A, et al. 2016. Inheritance of Chiari-like malformation: can a mixed breeding reduce the risk of syringomyelia? *PLoS One*;11(3):e0151280. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151280>.
 - Knowler SP. 2017. Characterisation of Chiari-like malformation and secondary syringomyelia in selected toy dog breeds using magnetic resonance imaging. Tesis doctoral. Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad de Surrey, Guilford.

- Knowler SP, Kiviranta A-M, McFadyen AK, et al. 2017a. Craniometric analysis of the hindbrain and craniocervical junction of Chihuahua, Affenpinscher and Cavalier King Charles Spaniel dogs with and without syringomyelia secondary to Chiari-like malformation. *PLoS One*;12(1):e0169898. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169898>
- Knowler SP, Cross C, Griffiths S, et al. 2017b. Use of morphometric mapping to characterise symptomatic Chiari-like malformation, secondary syringomyelia and associated brachycephaly in the Cavalier King Charles Spaniel. *PLoS One*;12:e0170315.
- Knowler SP, Galea GL, Rusbridge C. 2018. Morphogenesis of Canine Chiari Malformation and Secondary Syringomyelia: Disorders of Cerebrospinal Fluid Circulation. *Frontiers in Veterinary Sciences*;5:171; doi:10.3389/fvets.2018.00171
- Knowler SP, Dumas E, Spiteri M, et al. 2020. Facial changes related to brachycephaly in Cavalier King Charles spaniels with Chiari-like malformation associated pain and secondary syringomyelia. *J Vet Intern Med*;34:237-246.
- Larkin M, Loughin C, Marino D, et al. 2020. Medical infrared thermal imaging of syringomyelia in the Cavalier King Charles spaniel. *BMC Vet Research*;10.21203/rs.2.20382/v2
- Lemay P, Knowler SP, Bouasker S, et al. 2014. Quantitative trait loci (QTL) study identifies novel genomic regions associated to Chiari-like malformation in Griffon Bruxellois dogs. *PLoS One*;9(4):e89816. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089816>.
- Levine DN. 2004. The pathogenesis of syringomyelia associated with lesions at the foramen magnum: a critical review of existing theories and proposal of a new hypothesis. *J Neurol Sci*;220:3-21.
- Limburg, P.G. 2013. The prevalence of Chiari-like malformation and syringomyelia in several toy breeds in the Netherlands. Research Project. Utrecht University.
- Lloyd E, Laskin D, Du Brul L. 1961. Preadaptive potentialities of the mammalian skull: an experiment in growth and form. *Am J Anat*;109:117-32. doi: 10.1002/aja.1001090203.
- Loderstedt S, Benigni L, Chandler K, et al. 2011. Distribution of syringomyelia along the entire spinal cord in clinically affected Cavalier King Charles Spaniels. *Vet J*;190:359-63. doi: 10.1016/j.tvjl.2010.12.002.
- Loughin CA, Marino DJ. 2016. Atlantooccipital overlap and other craniocervical junction abnormalities in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*;46(2):243-251. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2015.10.008>.
- Lu D, Lamb CR, Pfeiffer DU, et al. 2003. Neurological signs and results of magnetic resonance imaging in 40 cavalier King Charles spaniels with Chiari type 1-like malformations. *Vet Rec*;153:260-3. doi:10.1136/vr.153.9.260
- Marder E, Bucher D. 2001. Central pattern generators and the control of rhythmic movements. *Curr Biol* 11:R986-R996.
- Marino DJ, Loughin CA, Dewey CW, et al. 2012. Morphometric features of the craniocervical junction region in dogs with suspected chiari-like malformation determined by combined use of magnetic resonance imaging and computed tomography. *Am J Vet Res*;73:105-111.
- McGuinness SJ, Friend EJ, Knowler SP, et al. 2013. Progression of otitis media with effusion in the cavalier king Charles spaniel. *Vet Rec*;172:315.
- Mitchell TJ, Knowler SP, van den Berg H, et al. 2014. Syringomyelia: determining risk and protective factors in the conformation of the Cavalier King Charles Spaniel dog. *Canine Genet Epidemiol*. 2014;1:9.
- Motta L, Altay UM, Skerritt GC. 2011. Bell's palsy with concomitant idiopathic cranial nerve polyneuropathy in seven dogs. *J Small Anim Pract*;52:397.
- Nagra G, Li J, McAllister JP, Miller J, et al. 2008. Impaired lymphatic cerebrospinal fluid absorption in a rat model of kaolin induced communicating hydrocephalus. *Am J Physiol*;294:R1752-9. doi: 10.1152/ajpregu.00748.2007.
- Nalborczyk ZR, McFadyen AK, Jovanovic J, et al. 2017. MRI characteristics for "phantom" scratching in canine syringomyelia. *BMC Vet Res*;13:340. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1258-2>.
- Orešković D, Klarica M. 2014. Measurement of cerebrospinal fluid formation and absorption by ventriculo-cisternal perfusion: what is really measured? *Croat Med J*;55:317-27.
- Ortinau N, Vitale S, Akin EY, et al. 2015. Foramen magnum decompression surgery in 23

- Chiari-like malformation patients 2007-2010: outcomes and owner survey results. *Can Vet J*;56:288-291.
- Ozaktay AC, Kallakuri S, Takebayashi T, et al. 2006. Effects of interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor on sensitivity of dorsal root ganglion and peripheral receptive fields in rats. *Eur Spine J*;15:1529-1537.
 - Parker JE, Knowler SP, Rusbridge C, et al. 2011. Prevalence of asymptomatic syringomyelia in Cavalier King Charles spaniels. *Vet Rec*;168:667. doi: 10.1136/vr.d1726.
 - Penderis J. 2013. Chiari-like malformation: a substantive health and welfare problem in the Cavalier King Charles spaniel. *Vet J*;195:133-4. doi: 10.1016/j.tvjl.2012.08.026.
 - Pilegaard AM, Berendt M, Holst P, et al. 2017. Effect of skull type on the relative size of cerebral cortex and lateral ventricles in dogs. *Front Vet Sci*;4:30. doi: 10.3389/fvets.2017.00030.
 - Plessas IN, Rusbridge C, Driver CJ, et al. 2012. Long-term outcome of Cavalier King Charles spaniel dogs with clinical signs associated with Chiari-like malformation and syringomyelia. *Vet Rec*;171:501.
 - Plessas IN, Volk HA, Rusbridge C, et al. 2015. Comparison of gabapentin versus topiramate on clinically affected dogs with Chiari-like malformation and syringomyelia. *Vet Record*;177, doi: 10.1136/vr.103234.
 - Rich PM, Cox TCS, Hayward RD. 2003. The jugular foramen in complex and syndromic craniosynostosis and its relationship to raised intracranial pressure. *Am J Neuroradiol*;24:45-51.
 - Roberts T, McGreevy P, Valenzuela M. 2010. Human induced rotation and reorganization of the brain of domestic dogs. *PLoS ONE*;5:e0011946. doi: 10.1371/journal.pone.0011946
 - Rusbridge C, MacSweeney JE, Davies JV, et al. 2000. Syringohydromyelia in Cavalier King Charles Spaniels. *J Am Anim Hosp Assoc*;36(1):34-41.
 - Rusbridge C, Knowler SP. 2003. Hereditary aspects of occipital bone hypoplasia and syringomyelia (Chiari type I malformation) in Cavalier King Charles spaniels. *Vet Rec*;153:107-12.
 - Rusbridge C, Knowler SP. 2004. Inheritance of occipital bone hypoplasia (Chiari type I malformation) in Cavalier King Charles Spaniels. *J Vet Intern Med*;18:673-8.
 - Rusbridge C. 2004. Primary secretory otitis media in cavalier king Charles spaniels. *J Small Anim Pract*;45:222.
 - Rusbridge C. 2005. Neurological diseases of the Cavalier King Charles spaniel. *J Small Anim Pract*;46:265-72.
 - Rusbridge C, Knowler SP. 2006. Coexistence of occipital dysplasia and occipital hypoplasia/syringomyelia in the cavalier King Charles spaniel. *J Small Anim Pract*;47:603-6. doi: 10.1111/j.1748-827.2006.00048.x.
 - Rusbridge C, Greitz D, Iskandar BJ. 2006. Syringomyelia: Current Concepts in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *J Vet Intern Med*;20:469-479.
 - Rusbridge C. 2007. Chiari-like malformation with syringomyelia in the Cavalier King Charles spaniel: long-term outcome after surgical management. *Vet Surg*;36:396-405.
 - Rusbridge C, Carruthers H, Dubé MP, et al. 2007. Syringomyelia in cavalier King Charles spaniels: the relationship between syrinx dimensions and pain. *J Small Anim Pract*;48:432-436. doi:10.1111/j.1748-5827.2007.00344.x
 - Rusbridge C, Jeffery ND. 2008. Pathophysiology and treatment of neuropathic pain associated with syringomyelia. *Vet J*;175:164-72.
 - Rusbridge C. 2013. Chiari-like malformation and syringomyelia. *Eur J Comp Anim Pract*;1:70-89. doi:10.1111/j.1748-5827.2008.00578.x.
 - Rusbridge C, Knowler SP, Pieterse L, et al. 2009. Chiari-like malformation in the griffon bruxellois. *J Small Anim Pract*;50:386-93. doi: 10.1111/j.1748-5827.2009.00744.x.
 - Rusbridge C. 2017. Myoclonus in older cavalier king Charles spaniels. *British Small Animal Veterinary Association Annual Congress*. Birmingham: British Small Anim Vet Assoc;14-15.
 - Rusbridge C. 2018. Behavioural and clinical signs of Chiari-like malformation and syringomyelia in Cavalier King Charles Spaniels, oral presentation at BSAVA Congress 2018, viewed 4-6 April 2018, Birmingham, UK.
 - Rusbridge C, Stringer F, Knowler SP. 2018. Clinical application of diagnostic imaging of Chiari-like malformation and Syringomyelia. *Front Vet Sci*;5. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00280>
 - Rusbridge C, McFadyen AK, Knowler SP. 2019. Behavioral and clinical signs of Chiari-like

- malformation-associated pain and syringomyelia in Cavalier King Charles spaniels. *J Vet Intern Med*;1-13; DOI: 10.1111/jvim.15552
- Rusbridge C. 2020. New considerations about Chiari-like malformation, syringomyelia and their management. In *Practice*;252-267;doi:10.1136/inp.m1869
 - Rutherford L, Wessmann A, Rusbridge C, et al. 2012. Questionnaire-based behavior analysis of Cavalier King Charles spaniels with neuropathic pain due to Chiari-like malformation and syringomyelia. *Vet J*;194:294-8. doi: 10.1016/j.tvjl.2012.05.018
 - Sanchis-Mora S, Pelligand L, Thomas CL, et al. 2016. Dogs attending primary-care practice in England with clinical signs suggestive of Chiari-like malformation/syringomyelia. *Vet Rec*;179:436.doi: 10.1136/vr.103651.
 - Sanchis-Mora S, Chang YM, Abeyesinghe SM, et al. 2019. Pregabalin for the treatment of syringomyelia-associated neuropathic pain in dogs: a randomised, placebo-controlled, double-masked clinical trial. *Vet J*;250:55-62.
 - Schmidt MJ, Neumann AC, Amort KH, et al. 2011. Cephalometric measurements and determination of general skull type of Cavalier King Charles Spaniels. *Vet Radiol Ultrasound*;52:436-440.
 - Schmidt MJ, Ondreka N, Sauerbrey M, et al. 2012. Volume reduction of the jugular foramina in Cavalier King Charles Spaniels with syringomyelia. *BMC Vet Res*;8:158.
 - Schmidt MJ, Volk H, Klingler M, et al. 2013. Comparison of closure times for cranial base synchondroses in mesocephalic, brachycephalic, and Cavalier King Charles Spaniel dogs. *Vet Radiol Ultrasound*;54:497-503.
 - Schmidt MJ, Roth J, Ondreka N, et al. 2013. A potential role for substance p and interleukin-6 in the cerebrospinal fluid of cavalier king charles spaniels with neuropathic pain. *J Vet Intern Med*;27:530-5.doi: 10.1111/jvim.12080.
 - Schoenebeck JJ, Ostrander EA, Bahamonde ME, et al. 2013. The genetics of canine skull shape variation. *Genetics*;193:317-25. doi: 10.1534/genetics.112.145284.
 - Schuenemann R, Oechtering G. 2014. Inside the brachycephalic nose: Conchal regrowth and mucosal contact points after laser-assisted Turbinectomy. *J Am Anim Hosp Assoc*;50(4):237-246.
 - Scrivani PV, Thompson MS, Winegardner KR, et al. 2007. Association between frontal-sinus size and syringohydromyelia in smallbreed dogs. *Am J Vet Res*;68:610-3. doi:10.2460/ajvr.68.6.610.
 - Scrivani PV, Freer SR, Dewey CW, et al. 2009. Cerebrospinal fluid signal-void sign in dogs. *Vet Radiol Ultrasound*;50:269-275. doi: 10.1111/j.1740-8261.2009.01532.x
 - Shaw TA, McGonnell IM, Driver CJ, et al. 2012. Increase in cerebellar volume in Cavalier King Charles Spaniels with Chiari-like malformation and its role in the development of syringomyelia. *PLoS One*;7:e33660.
 - Shaw TA, McGonnell IM, Driver CJ, et al. 2013. Caudal cranial fossa partitioning in Cavalier King Charles spaniels. *Vet Rec*;172:341.doi: 10.1136/vr.101082.
 - Sherman JL, Barkovich AJ, Citrin CM. 1987. The MR appearance of syringomyelia: new observations. *AJR Am J Roentgenol*;148:381-91.doi: 10.2214/ajr.148.2.381.
 - Simoens P, Poels P, Lauwers H. 1994. Morphometric analysis of the foramen magnum in Pekingese dogs. *Am J Vet Res*;55:34-39.
 - Sparks CR, Cerda-Gonzalez S, Griffith EH, et al. 2017. Questionnaire-based analysis of owner-reported scratching and pain signs in cavalier King Charles spaniels screened for chiari-like malformation and syringomyelia. *J Vet Intern Med*;50:37-39.
 - Spiteri M, Knowler SP, Rusbridge C, et al. 2019. Using machine learning to understand neuromorphological change and image-based biomarker identification in Cavalier King Charles Spaniels with Chiari-like malformation-associated pain and syringomyelia. *J Vet Intern Med*;33:2665-2674. DOI: 10.1111/jvim.15621.
 - Stern-Bertholtz W, Sjostrom L, Hakanson NW. 2003. Primary secretory otitis media in the cavalier king Charles spaniel: a review of 61 cases. *J Small Anim Pract*;44:253-256.
 - Summers JF, O'Neill DG, Church DB, et al. 2015. Prevalence of disorders recorded in cavalier king Charles spaniels attending primary-care veterinary practices in England. *Canine Genet Epidemiol*;2:1-15.
 - Sun B-L, Wang L, Yang T, et al. 2018. Lymphatic drainage system of the brain: a novel target for intervention of

- neurological diseases. *Prog Neurobiol*;163–164:118-143.
- Tamburrini G, Caldarelli M, Massimi L, et al. 2012. Complex craniosynostoses: a review of the prominent clinical features and the related management strategies. *Childs Nerv Syst*;28:1511-23. doi: 10.1007/s00381-012-1819-4.
 - Thøfner MS, Skovgaard LT, Mcevoy FJ, et al. 2020. Pregabalin alleviates clinical signs of syringomyelia-related central neuropathic pain in Cavalier King Charles spaniel dogs: a randomized controlled trial. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*;47:238-248.
 - Thøfner MSS, Stougaard CLL, Westrup U, et al. 2014. Prevalence and heritability of symptomatic syringomyelia in Cavalier King Charles spaniels and long-term outcome in symptomatic and asymptomatic littermates. *J Vet Intern Med*;29:243-50. doi: 10.1111/jvim.12475.
 - Upchurch JJ, McGonnell IM, Driver CJ, et al. 2011. Influence of head positioning on the assessment of Chiari-like malformation in Cavalier King Charles spaniels. *Vet Rec*;169:277. doi:10.1136/vr.d4395.
 - Van Biervliet J, de Lahunta A, Ennulat D, et al. 2004. Acquired cervical scoliosis in six horses associated with dorsal grey column chronic myelitis. *Equine Vet J*;36:86-92.
 - Vermeersch K, Van Ham L, Caemaert J, et al. 2004. Suboccipital craniectomy, dorsal laminectomy of C1, durotomy and dural graft placement as a treatment for syringohydromyelia with cerebellar tonsil herniation in cavalier King Charles spaniels. *Vet Surg*;33:355-360.
 - Watson AG, de Lahunta A, Evans HE. 1989. Dorsal notch of foramen magnum due to incomplete ossification of supraoccipital bone in dogs. *J Sm Anim Pract*;30:666-673.
 - Whittaker DE, English K, McGonnell IM, et al. 2011. Evaluation of cerebrospinal fluid in Cavalier King Charles spaniel dogs diagnosed with chiari-like malformation with or without concurrent syringomyelia. *J. Vet Diagn Invest*;23:302-307.
 - Wijnrocx K, Van Bruggen LWL, Eggelmeijer W, et al. 2017. Twelve years of chiari-like malformation and syringomyelia scanning in Cavalier King Charles Spaniels in the Netherlands: towards a more precise phenotype. *PLoS ONE*;12:e0184893. doi: 10.1371/journal.pone.0184893.
 - Wright JA. 1979. A study of the radiographic anatomy of the foramen magnum in dogs. *J. Small Anim Pract*;20:501-508.
 - Zeng R, Coates JR, Johnson GC, et al. 2014. Breed distribution of SOD1 alleles previously associated with canine degenerative myelopathy. *J Vet Intern Med*;28:515-521.

Actualización en Neosporosis canina

Borrás, P

Veterinario, MSc. Especialista en enfermedades infecciosas y parasitarias en pequeños animales (CPMV). TroCCAP scientific member. ISCAID member

Introducción

Neospora caninum es un protozooario del Phylum Apicomplexa que fue descrito por primera vez en 1988 por Dubey y colaboradores a partir de una camada de cachorros con signos neurológicos. Debido a la similitud con *Toxoplasma gondii*, hasta ese momento muchos casos clínicos en caninos habían sido confundidos con la Toxoplasmosis. *N.caninum* presenta distribución mundial y tiene a los caninos como hospedadores definitivos. Hasta la fecha, no existen evidencias de que este protozooario tenga potencial zoonótico (Sykes 2014)

El primer caso clínico confirmado en Argentina fue descrito en 2005 por Walter Basso y colaboradores, en un cachorro de dos meses de edad con debilidad cervical y megaesófago.

Ciclo biológico y epidemiología

El ciclo biológico es de tipo indirecto. Los perros y los coyotes son los únicos hospedadores definitivos (Mc Allister et al. 1998, Basso et al. 2001; Gondim et al. 2004) mientras que los bovinos, pequeños rumiantes, diferentes especies de herbívoros y los mismos perros actúan como hospedadores intermediarios.

Los perros se infectan por distintas vías: por consumo de carne con insuficiente cocción o productos de abortos/parto de bovinos u otros rumiantes o por vía transplacentaria (de la madre a la cría durante la gestación). En forma experimental, la inoculación por vía oral de ooquistes maduros en perros no ha generado ni eliminación a través de las heces ni formación de quistes en tejidos (Bandini et al. 2011).

En el canino se produce el ciclo intestinal (que genera la eliminación de ooquiste inmaduros al medio ambiente) y el ciclo extraintestinal (donde el parasito se replica en diferentes tejidos y órganos en forma asexual, primero como taquizoítos y luego produciéndose los quistes con bradizoítos). En las reactivaciones de la infección, nuevamente se producen taquizoítos que serán responsables de la aparición de los distintos signos clínicos.

En cuanto a la eliminación de ooquistes al medio, cabe aclarar que se ha registrado la reexcreción de estos, ya sea de forma espontánea o tras una reinfección (Dubey 2003; McGarry et al. 2003; Gondim et al. 2004). El tiempo de esporulación, es decir de maduración, comprende entre 1 y 3 días (Basso et al. 2001; Dubey et al. 2003)

Las perras con altos títulos de anticuerpos tienen mayor

probabilidad de parir cachorros infectados, con enfermedad clínica algunos, y no deberían cruzarse (Barber y Trees 1998; MacAllister et al. 2016). Sin embargo, no todos los cachorros de una camada nacen infectados (Heckerroth et al. 2007)

La seroprevalencia en perros a nivel mundial es variable (entre el 5-67%). Aunque la mayor seroprevalencia se detecta en caninos de ámbitos rurales, o que frecuentemente concurren al campo, también la infección se encuentra en perros urbanos (Sykes 2014)

La reactivación de *N.caninum* y, en consecuencia, la aparición de los diferentes cuadros clínicos estará determinada por diferentes factores, principalmente por inmunosupresión debido al uso de determinados medicamentos o por enfermedades crónicas de base (Fry et al. 2009; Galgut et al. 2011). Se ha descrito que algunas razas (como el Rhodesian Ridgeback, Rottweiler, Labrador, entre otros) se encuentran más predispuestos a adquirir la infección y, probablemente, a desarrollar la enfermedad (Barber et al. 1996). En ocasiones, no hay causa aparente para la reactivación de esta parasitosis a diferencia de la toxoplasmosis que requiere siempre de un estado de inmunosupresión del paciente.

Signos y síntomas clínicos

La infección puede ser clínica o subclínica y según la edad de presentación se clasifica en:

Neosporosis congénita

Esta presentación se da en cachorros menores a los 6 meses de edad ya que el animal adquirió la infección por vía transplacentaria.



Figura 1. A y B. Canino, macho entero, 4 meses de edad, raza indefinida con neosporosis congénita. Nótese la hiperextensión del miembro pelviano izquierdo y la contractura del cuádriceps del miembro pelviano derecho. Este paciente presentaba disfagia y problemas para la prehensión. Actualmente ha resuelto lo último gracias al trabajo sostenido en fisioterapia.

Se puede producir polimiositis, meningonencefalitis y/o poliradiculoneuropatías (Sykes 2014).

Los signos clínicos que se pueden observar son los siguientes: posición de foca (paraparesia – hiperextensión y rigidez de los miembros pelvianos); problemas en la prehensión, masticación y deglución; incontinencia urinaria/fecal; debilidad cervical y/o megaesófago

En esta presentación, es frecuente observar una hiperextensión rígida de los miembros pelvianos, que se debería a la combinación de daño de neuronas motoras inferiores, atrofia y fibrosis muscular, con fijación de las articulaciones

El pronóstico es reservado, algunos cachorros pueden morir en poco tiempo mientras que

otros pueden vivir por años. La evolución del cuadro estará determinada por la progresión de las lesiones, el sistema inmune del animal y las secuelas generadas.

Neosporosis del perro adulto

Se observa en perros mayores a los seis meses de edad y la infección es adquirida, aunque hay animales que nacen con la parasitosis, y que luego de varios meses o años se manifiesta clínicamente (Lindsay y Dubey 2000; La Perle et al. 2001). Esta presentación se caracteriza por polimiositis y/o meningoencefalitis.

Las manifestaciones clínicas dependerán de la ubicación de las lesiones en el sistema nervioso

central, y si son multifocales o no. Generalmente se considera que en la neosporosis del perro adulto son frecuentes las lesiones multifocales en el cerebelo; sin embargo, no siempre están presentes (Cantile et al. 2001; Garoli et al. 2010).

Los signos descriptos con mayor frecuencia son: convulsiones, ataxia, tetraparesia o paraparesia, marcha en círculos, parálisis facial, hipermetría, nistagmo, temores, hiperestesia cervical, entre otros.

Otras presentaciones clínicas: Se encuentran descritas manifestaciones cutáneas, que se caracterizan por la presencia de nódulos únicos o múltiples que pueden ulcerarse (Sykes 2014; Mann et al. 2016). Generalmente esta presentación ocurre en perros jóvenes (Perl et al. 1998) o

en perros gerontes, con una base de inmunosupresión (Dubey et al. 2015; Mann et al. 2016). Estos nódulos son piogranulomas, y a la citología se pueden detectar los taquizoítos del parásito.

Se encuentran descritos cuadros respiratorios asociados a tos y disnea (Greig et al. 1995), así como muerte en cachorros por miocarditis y falla multisistémica (McAllister et al. 2016)

Diagnóstico

Para el diagnóstico de esta enfermedad se considerará la epidemiología, la historia clínica del paciente, el laboratorio de rutina, los métodos complementarios tradicionales y el diagnóstico específico para esta parasitosis. Requiere de una mirada global, ya que la neosporosis puede ser

la causa primaria del cuadro, secundaria a una patología de base o simplemente un hallazgo.

Dentro de los métodos específicos

- **Citología:** observación de los taquizoítos en muestras de líquido cefalorraquídeo, tejidos o lesiones cutáneas que permiten sospechar de esta enfermedad. La confirmación deberá realizarse por métodos moleculares (PCR – RT PCR).
- **Métodos moleculares (PCR-RT PCR):** se deberá utilizar solo en determinadas ocasiones, es decir, en las fases de reactivación de la enfermedad donde hay multiplicación de los taquizoítos circulantes. Las muestras de elección son LCR, lavaje



Figura 2. A y B. Canino, macho esterilizado, raza Rottweiler, 8 años con neosporosis reactiva. El paciente debuto con tetraparesia de aparición abrupta y a los 45 días de ser instaurado el tratamiento (específico y de sostén) resolvió favorablemente.

bronco-pulmonar o biopsia de lesiones cutáneas. Las mismas deberán ser conservadas en frío y nunca con formol.

- **Serología:** la utilización de técnicas semi-cuantitativas (Inmunofluorescencia Indirecta y ELISA) permiten cuantificar títulos de anticuerpos anti-*N. caninum* y es la metodología diagnóstica más utilizada para la neosporosis clínica en los caninos. En el mercado local, los métodos detectan inmunoglobulinas totales o inmunoglobulina G. Es fundamental, para poder interpretar la cinética de anticuerpos, así como la confirmación de la enfermedad, tomar muestras pareadas de suero con un intervalo aproximado de 15 – 21 días. Lo esperable es que, en casos de reactivación de la enfermedad, haya seroconversión (un aumento, al menos, de cuatro títulos entre muestra y muestra). Se debe recordar que pueden existir perros sanos con títulos altos anti-*Neospora* (Sykes 2014)

Puede existir cruzamiento serológico con *Toxoplasma gondii* (Sykes 2014) y, en ocasiones, podremos tener una neosporosis reactiva que, al realizar serología conjunta de toxoplasmosis, esta última presentará un título de anticuerpos (generalmente títulos bajos). Estos resultados deberán ser interpretados con cautela por parte del profesional actuante y evaluar la cinética de anticuerpos de ambas enfermedades en el paciente en estudio.

- **Técnicas coproparasitológicas de flotación:** mediante la observación de ooquistes que presentan un tamaño de 10,6-12,4 x 10,6-12 micras. Sin embargo, son indiferenciables de *Haemonidia heydorni*, otro

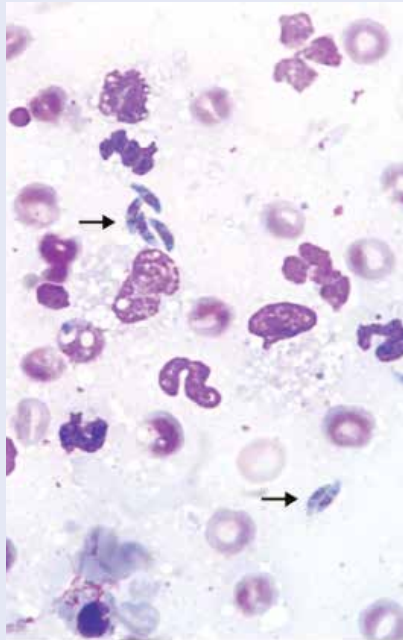


Figura 3. Presencia de taquizoítos de *N.caninum* en aspirado de lesión nodular de cocker spaniel. Tinción Giemsa. Foto original de Mann TR, Cadore GC, Camillo G, Vogel FS, Schmidt C, Andrade CM. Canine cutaneous neosporosis in Brazil. Vet Dermatol. 2016 Jun;27(3):195-197.

coccidio que afecta a los perros. La confirmación se debería realizar mediante PCR.

Tratamiento

Al igual que la toxoplasmosis, en la neosporosis no hay cura parasitológica. El objetivo del tratamiento es mejorar la sintomatología clínica del paciente y evitar la progresión de la enfermedad. La aplicación del tratamiento tendrá resultados más favorable mientras más cerca del inicio de la enfermedad nos encontremos. Aparte del tratamiento específico que será aplicado, deberá realizarse una correcta valoración del paciente e instaurar un

tratamiento de sostén. Este incluirá, dependiendo de la sintomatología de cada animal, desde el uso de anticonvulsivantes hasta fisioterapia.

En cuanto a la administración de medicamentos específicos para la neosporosis actualmente podemos utilizar:

- **Clindamicina:** es un antibiótico del grupo de las lincosamidas, que tiene actividad antiprotozoaria. Tiene mayor llegada al sistema nervioso central cuando existen procesos inflamatorios. La dosis es de 10-20mg/kg cada 12hs. La dosis deberá ser ajustada en pacientes renales o con alteraciones en la función hepática. La clindamicina puede generar anorexia, vómitos y diarreas. En ocasiones, aunque en menor grado que la doxiciclina, puede generar esofagitis. Para reducir este efecto indeseado, se deberá administrar en forma asociada con alimentos grasos o, en su defecto, con agua.

- **Sulfametoxazol + trimetoprim:** Tiene actividad bacteriostática y anti-protozoario inhibiendo la síntesis del ácido fólico. Tiene muy poca llegada al líquido cefalorraquídeo; sin embargo, se acumula cuando se administra en forma sostenida en el tiempo. La dosis es de 15mg/kg cada 12hs. Esta droga no debe ser utilizada en perros con enfermedad renal, deshidratados o en cachorros muy jóvenes. Puede producir vómitos, diarreas y anorexia y en casos muy puntuales, reacciones de hipersensibilidad o toxicosis idiosincrásica. Se recomienda su administración con alimentos.

El autor recomienda la utilización combinada de ambos medicamentos para obtener mejores

resultados basado en las evidencias científicas (Sykes 2014). El tratamiento debe durar, al menos, 30 días. En ocasiones, podrá extenderse hasta ocho semanas (principalmente cuando hay compromiso neuromuscular o cutáneo). La respuesta en cachorros con cuadros producidos por una neosporosis congénita es muy pobre al tratamiento específico.

Nunca debe esperarse para suspender el tratamiento la negativización de la serología del paciente, ya que los anticuerpos circulantes pueden persistir por años (Basso W, comentario personal).

Aunque el uso de los corticoides se encuentra contraindicado en la neosporosis, ya que puede favorecer la reactivación de los bradizoítos, en ocasiones se pueden utilizar dosis bajas de prednisolona (0,5mg/kg/12hs) con el objetivo de disminuir los procesos inflamatorios a nivel del sistema nervioso central y aliviar la sintomatología del paciente (Sykes 2014). Sin embargo, no existen estudios controlados y su uso deberá ser evaluado por el veterinario actuante.

Aquellos perros que presenten ooquistes compatibles con *N.caninum* en un análisis coproparasitológico deberán ser tratados con una dosis única de toltrazuril 20mg/kg por vía oral para interrumpir la eliminación del parásito al medio ambiente.

Prevención

Hasta la fecha no existe ningún tipo de vacunas para esta enfermedad. Las medidas preventivas constituyen un desafío debido a las diferentes vías de transmisión que presenta esta parasitosis. Sin embargo, existen estrategias

para mitigar el contagio.

Las mismas consisten en:

- Evitar el consumo de carne no procesada de origen bovino, ovino u otros ruminantes. En el caso de perros rurales o que vayan al campo, que no puedan acceder a material proveniente de abortos como placenta u fetos descartados.
- Restringir los hábitos de cacería, principalmente, en el ámbito rural.
- En los criaderos, aquellas perras positivas a *Neospora caninum* mediante métodos serológicos deberán ser descartadas como reproductoras ya que existe posibilidades de transmisión a la camada.

Bibliografía

- Bandini LA, Neto AF, Pena HF, et al. 2011. Experimental infection of dogs (*Canis familiaris*) with sporulated oocysts of *Neospora caninum*. *Vet Parasitol.* 176:151-156
- Barber JS, Trees AJ. Clinical aspects of 27 cases of neosporosis in dogs. *Vet Rec.* 1996;139:439-443
- Basso W., Venturini, L., Venturini, M.C., Hill, D.E., Kwok, O.C.H., Shen, S.K., Dubey, J.P., 2001. First isolation of *Neospora caninum* from the feces of a naturally infected dog. *J. Parasitol.* 87, 612-618
- Cantile C, Arispici M. 2002. Necrotizing cerebellitis due to *Neospora caninum* infection in an old dog. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* Feb;49(1):47-50.
- Dubey, J.P., Hattel, A.L., Lindsay, D.S., Topper, M.J., 1988. Neonatal *Neospora caninum* infection in dogs: isolation of the causative agent and experimental transmission. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 193, 1259-1263
- Dubey JP, Metzger FLJ, Hattel AL et al. 1995. Canine cutaneous neosporosis: clinical improvement with clindamycin. *Vet Dermatol* 6: 37-43
- Dubey, J.P., 2003. Review of *Neospora caninum* and neosporosis in animals. *Korean J. Parasitol.* 41, 1-16
- Fry DR, McSporran KD, Ellis JT, et al. 2009. Protozoal hepatitis associated with immunosuppressive therapy in a dog. *J Vet Intern Med.* 23:366-368.
- Garosi L, Dawson A, Couturier J, et al. 2010. Necrotizing cerebellitis and cerebellar atrophy caused by *Neospora caninum* infection: magnetic resonance imaging and clinicopathologic findings in seven dogs. *J Vet Intern Med.* 24:571-578
- Galgut BI, Janardhan KS, Grondin TM, et al. 2010. Detection of *Neospora caninum* tachyzoites in cerebrospinal fluid of a dog following prednisone and cyclosporine therapy. *Vet Clin Pathol.* 39:386-390.
- Gondim, L.F.P., Mc Allister, M.M., Pitt, W.C., Zemlicka, D.E., 2004. Coyotes (*Canis latrans*) are definitive hosts of *Neospora caninum*. *Int. J. Parasitol.* 34, 159-161
- Greig B, Rossow KD, Collins JE, et al. 1995. *Neospora caninum* pneumonia in an adult dog. *J Am Vet Med Assoc.* 206:1000-1001.
- Heckerth AR, Tenter AM. 2007. Immunoanalysis of three litters born to a Doberman bitch infected with *Neospora caninum*. *Parasitol Res.* 100:837-846.
- La Perle KM, Del Piero F, Carr RF, Harris C, Stromberg PC. 2001. Cutaneous

- neosporosis in two adult dogs on chronic immunosuppressive therapy. *J Vet Diagn Invest.* May;13(3):252-5
- Lindsay, D.S., Dubey, J.P., 2000. Canine neosporosis. *J. Vet. Parasitol.* 14, 1–11.
 - Mann TR, Cadore GC, Camillo G, Vogel FS, Schmidt C, Andrade CM. 2016. Canine cutaneous neosporosis in Brazil. *Vet Dermatol.* Jun;27(3):195-197
 - Mc Allister, M.M., Dubey, J.P., Lindsay, D.S., Jolley, W.R., Wills, R.A., Mc Guire, A.M., 1998. Dogs are definitive hosts of *Neospora caninum*. *Int. J. Parasitol.* 28, 1473–1478
 - McAllister MM, Funnell O, Donahoe SL, Šlapeta J. 2016. Unusual presentation of neosporosis in a neonatal puppy from a litter of bulldogs. *Aust Vet J.* Nov;94(11):411-414
 - McGarry JW, Stockton CM, Williams DJ, Trees AJ. 2003. Protracted shedding of oocysts of *Neospora caninum* by a naturally infected foxhound. *J Parasitol.* Jun;89(3):628-30
 - Perl S, Harrus S, Satuchne CG et al. 1998. Cutaneous neosporosis in a dog in Israel. *Vet Parasitol.* 79: 257–261
 - Sykes J. Neosporosis. 2014. In Jane E. Sykes, *Canine and Feline Infectious Diseases*, W.B. Saunders, Pages 704-712

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 correo electrónico 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 siguientes maneras: (Dewey 2008), (Tyler 1990a; Bunch 2000), Olby (en prensa); para dos autores (Dickinson y LeCouteur 2004); para tres autores o más: (Beleranian 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.