



Facultad de Veterinaria

Trabajo de  
Fin de Grado

La meningitis-arteritis que  
responde a esteroides en el  
perro.

Uxía Barros Rodríguez

**Grado en Veterinaria**

Año 2022

Modalidad del Trabajo: Revisión Bibliográfica

# Licencia

Excepto donde se haga constar explícitamente, esta obra pertenece a Uxía Barros Rodríguez y está bajo una licencia de “Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional”.



# 1. Resumen

La meningitis-arteritis que responde a esteroides (SRMA) es una de las enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central más comunes en el perro. Su etiopatogenia es actualmente desconocida, aunque la sospecha de un origen inmunomediado es la teoría más respaldada. Se han documentado dos formas clínicas de presentación de la meningitis-arteritis que responde a esteroides. La más común o clásica, hace referencia a una forma aguda de la enfermedad, caracterizada por signos clínicos como rigidez cervical, fiebre y dolor, junto con la presencia de una pleocitosis polimorfonuclear a nivel de líquido cefalorraquídeo (LCR) y altos niveles tanto en suero como en LCR de inmunoglobulinas A (IgA). Con menor frecuencia, los pacientes pueden padecer una forma crónica, caracterizada por la presencia de déficits neurológicos y de una pleocitosis mononuclear en LCR. Actualmente, no existen pruebas que confirmen el diagnóstico de la enfermedad, haciendo que este se base en la historia clínica, los hallazgos de pruebas laboratoriales inespecíficas a nivel de LCR y suero, la exclusión de otras enfermedades y la respuesta al tratamiento con glucocorticoides. El manejo actual de la SRMA se realiza mediante protocolos de larga duración con glucocorticoides, inicialmente a dosis inmunosupresoras y después antiinflamatorias, pudiendo utilizarse en combinación con otros fármacos inmunosupresores, cuya eficacia se encuentra actualmente en estudio. El pronóstico de la enfermedad es generalmente bueno en aquellos animales jóvenes que se encuentran en fase aguda, siempre y cuando se aplique una terapia de manera precoz y agresiva, pero el padecimiento de recaídas tras la realización de un tratamiento o durante el mismo, junto con los efectos secundarios de la medicación, son las principales problemáticas que pueden presentar algunos de los animales que padecen la enfermedad, dificultando la curación de los mismos.

*Palabras clave:* meningitis-arteritis, perro, glucocorticoides, líquido cefalorraquídeo, recaídas, dolor cervical.

# Resumo

A meninxite-arterite que responde a esteroides (SRMA) é unha das enfermidades inflamatorias do sistema nervioso central máis comúns no can. A súa etiopatoxenia é actualmente descoñecida, aínda que a sospeita dunha orixe inmunomediada é a teoría máis respaldada. Documentáanse dúas formas clínicas de presentación da meninxite-arterite que responde a esteroides. A máis común ou clásica, fai referencia a unha forma aguda da enfermidade, caracterizada por signos clínicos como rixidez cervical, febre e dor, xunto coa presenza dunha pleocitose polimorfonuclear a nivel de líquido cefalorraquídeo (LCR) e altos niveis tanto en soro como en LCR de inmunoglobulinas A (IgA). Con menor frecuencia, os pacientes poden padecer unha forma crónica, caracterizada pola presenza de déficits neurolóxicos e dunha pleocitose mononuclear no LCR. Na actualidade, non existen probas que confirmen o diagnóstico da enfermidade, facendo que este se basee na historia clínica, nos achados de probas laboratorias inespecíficas a nivel de LCR e soro, na exclusión de outras enfermidades e na resposta ao tratamento con glicocorticoides. O manexo actual da SRMA realízase mediante protocolos de longa duración con glicocorticoides, inicialmente cunha dose inmunosupresora e despois antiinflamatoria, puidendo utilizalos en combinación con outros fármacos inmunosupresores, cuxa eficacia se atopa actualmente en estudo. O pronóstico da enfermidade é xeralmente bo en aqueles animais novos que se encontran na fase aguda sempre e cando se aplique unha terapia de maneira precoz e agresiva, pero o padecemento de recaídas trala realización dun tratamento ou durante o mesmo, xunto cos efectos secundarios da medicación, son as principais problemáticas que poden presentar algúns dos animais que padecen a enfermidade, dificultando a curación dos mesmos.

*Palabras chave:* meninxite-arterite, can, glicocorticoides, líquido cefalorraquídeo, recaídas, dor cervical.

# Abstract

Steroid responsive meningitis-arteritis (SRMA) is one of the most common inflammatory diseases of the central nervous system in dogs. Its etiopathogenesis is currently unknown, although the suspicion of an immune-mediated origin is the most supported theory. Two clinical forms of steroid responsive meningitis-arteritis have been documented. The most common or classic form refers to an acute presentation of the disease characterized by clinical signs such as cervical rigidity, pyrexia and pain together with the presence of a polymorphonuclear pleocytosis of the cerebrospinal fluid (CSF) and high levels in both serum and CSF of immunoglobulin A (IgA). Less frequently, patients may have a chronic form, characterized by the presence of neurological deficits and mononuclear CSF pleocytosis. At present, there are no tests to confirm the diagnosis of the disease, and this is based on clinical history, nonspecific laboratory findings in CSF and serum, the exclusion of other diseases and response to glucocorticoid therapy. The current management of the SRMA consists of long-term treatment protocols with glucocorticoids, initially at immunosuppressive and then anti-inflammatory doses, which can be combined with other immunosuppressive drugs whose efficacy is currently under study. The prognosis of the disease is generally good for young dogs with the acute form if therapy is applied early and aggressively, but the risk of relapse after or during treatment and the possible adverse effects of the medication, are the main problems that some of the animals with SRMA can suffer, complicating the healing process.

*Keywords:* meningitis-arteritis, dog, glucocorticoids, cerebrospinal fluid, relapses, cervical pain.

## 2. Índice

<b>1. Resumen</b> .....	<b>3</b>
<b>Resumo</b> .....	<b>4</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>5</b>
<b>2. Índice</b> .....	<b>6</b>
<b>3. Abreviaturas</b> .....	<b>7</b>
<b>4. Introducción y objetivos</b> .....	<b>8</b>
<b>5. Material y métodos</b> .....	<b>9</b>
<b>6. Exposición del tema</b> .....	<b>10</b>
6.1 Etiopatogenia .....	12
6.2 Epidemiología .....	14
6.3 Patología Clínica .....	16
6.4 Examen físico y síntomas clínicos .....	17
6.5 Pruebas diagnósticas .....	19
6.5.1 Hematología y bioquímica .....	21
6.5.2 Análisis de líquido cefalorraquídeo .....	22
6.5.3 Inmunoglobulinas en suero y LCR .....	24
6.5.4 Proteínas de fase aguda en suero y LCR .....	25
6.5.5 Otras pruebas diagnósticas .....	26
6.6 Tratamiento .....	30
6.6.1 Protocolos y fármacos utilizados .....	31
6.6.2 Efectos secundarios durante el tratamiento y pronóstico .....	34
6.6.3 Parámetros para monitorizar el tratamiento .....	35
6.6.4 Comparativa de los diferentes estudios y protocolos .....	37
6.7 Recaídas .....	39
<b>7. Conclusiones</b> .....	<b>43</b>
<b>8. Bibliografía</b> .....	<b>44</b>

### 3. Abreviaturas

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos.

ALT: Alanina-aminotransferasa.

AGP: Glicoproteína ácida alfa 1.

AMG:  $\alpha$ 2- macroglobulina.

APPs: Proteínas de fase aguda.

BHE: Barrera hematoencefálica.

CA: Arabinósido de citosina.

CRP: Proteína C reactiva.

FA: Fosfatasa Alcalina.

Hp: Haptoglobina.

IL-6: Interleucina 6.

IL-7: Interleucina 7.

IL-8: Interleucina 8.

IgA: Inmunoglobulinas A.

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

MOD: Meningoencefalitis de origen desconocido.

RM: Resonancia magnética.

SAA: Amiloide A sérico.

SNC: Sistema nervioso central.

SRMA: Meningitis-arteritis que responde a esteroides.

TC: Tomografía computarizada.

TGF- $\beta$ : Factor de crecimiento transformador Beta.

TNCC: Recuento total de células nucleadas.

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular.

## 4. Introducción y objetivos

Las enfermedades inflamatorias no infecciosas que afectan al SNC en los perros son patologías neurológicas que, en muchas ocasiones, suponen un riesgo severo para la vida y salud de estos animales (Andersen-Ranberg et al., 2021).

Estas enfermedades pueden dividirse entre las que afectan exclusivamente a las meninges y por tanto causan meningitis, y aquellas en las cuales también se ve involucrado el parénquima cerebral (meningoencefalitis). Dentro de las primeras, la enfermedad más importante hace referencia a la meningitis-arteritis que responde a esteroides (SRMA), mientras que, en el segundo, la principal patología es la meningoencefalitis de origen desconocido (MOD) (Andersen-Ranberg et al., 2021).

La SRMA es una de las enfermedades inflamatorias no infecciosas, tanto sistémicas como del sistema nervioso central, más comunes en el perro (Hilpert et al., 2020). Es una patología que afecta a individuos jóvenes, presentando una clara predisposición racial en muchos de ellos (Black et al., 2019).

Así, en un estudio realizado con perros jóvenes (n= 140), de edades comprendidas entre 1 y 18 meses, que presentaban fiebre, se concluyó que el 79% presentaban una enfermedad inflamatoria de tipo no infeccioso, de los cuales el 48% fueron diagnosticados con SRMA, representando casi la mitad del total de los casos y concluyendo que esta enfermedad era la patología inflamatoria no infecciosa más frecuente que causaba fiebre en perros jóvenes (Black et al., 2019). Sin embargo, a pesar de su elevada incidencia, todavía no se conoce su etiopatogenia y no se ha conseguido identificar el agente patógeno o estímulo que desencadena la enfermedad. Además, para el diagnóstico se necesitan pruebas invasivas y no existe ninguna que permita confirmar el diagnóstico antemorten (Rose y Harcourt-Brown, 2013). El tratamiento permite el control de la sintomatología, pero en un porcentaje elevado de pacientes se observan recaídas y no hay unos parámetros bien definidos para la monitorización de la respuesta a la terapia.

Por ello, nos hemos planteado como objetivo general de este trabajo la realización de una revisión actualizada de la información disponible sobre la meningitis-arteritis que responde a esteroides en el perro. Además, como objetivos específicos se incluyeron:

- Valorar la utilidad, ventajas y limitaciones de las pruebas disponibles para el diagnóstico de la SRMA.
- La revisión de las estrategias terapéuticas existentes para el tratamiento de la enfermedad en función de la evidencia científica de los estudios publicados.

- Analizar los parámetros utilizados para llevar a cabo la monitorización de la respuesta al tratamiento, así como para el control y detección de recaídas.
- Evaluar la importancia de las recaídas, sus posibles factores desencadenantes, métodos de diagnóstico precoz y protocolo de tratamiento.

## 5. Material y métodos

La metodología empleada para la realización del presente Trabajo de Fin de Grado consistió en llevar a cabo una revisión bibliográfica de los diferentes estudios científicos publicados en las siguientes bases de datos: Pubmed, Web of Science, Google Scholar y World Wide Science.

Algunos de los filtros utilizados para la búsqueda fueron los siguientes:

- Tipo de artículos: todos.
- Disponibilidad: texto completo.
- Especie: canina.
- Fecha de publicación: desde que existen registros de los mismos hasta junio del 2022.
- Idioma: inglés y español.

### **Criterios de inclusión y de exclusión:**

- Criterios de inclusión: estudios realizados en perros, artículos publicados en inglés y español y que presenten un título y resumen acorde al tema que se plantea.
- Criterios de exclusión: estudios realizados en animales diferentes al perro, artículos publicados en idiomas diferentes a los citados y los que presenten un título o un resumen que no sea acorde al tema que se plantea.

Para la realización de la selección de los artículos, primeramente, se buscaron mediante palabras clave diferentes artículos, los cuales fueron revisados y excluidos aquellos en los cuales el título o el resumen presentado no fueran acordes al tema buscado para la realización de este Trabajo de Fin de Grado.

Se utilizaron primeramente las palabras “steroid responsive meningitis arteritis”, de cuya búsqueda se obtuvieron 76 resultados comprendidos entre los años 1994 y 2022, y de los cuales se filtraron del año 2010 al 2022 dando lugar a 56 artículos de los cuales se seleccionaron 22.

Para la búsqueda de datos relacionados con la etiopatogenia de la enfermedad se escribieron en el buscador las palabras “meningitis arteritis pathogenesis dog” de la cual se obtuvieron 41 resultados del año 1978 al 2022, y de los cuales se escogieron finalmente 5 artículos.

En cuanto al rastreo de datos acerca de la epidemiología de la enfermedad se utilizaron los términos “meningitis arteritis epidemiology dog”, obteniendo un total de 10 artículos comprendidos entre los años 2002 y 2022, de los cuales se utilizaron 3.

Finalmente, para la búsqueda de datos acerca del tratamiento de la SRMA se utilizaron las palabras “treatment steroid responsive meningitis arteritis”, obteniendo un total de 52 artículos entre los años 1994 y 2022, de los cuales se utilizaron 5.

De todos los artículos que fueron incluidos para la realización de este Trabajo de Fin de Grado, todos ellos fueron revisados para la extracción de resultados necesarios para la elaboración de este y para la discusión de cuáles serían las mejores pruebas para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad según la evidencia científica.

En cuanto a los criterios que se utilizaron para llevar a cabo una clasificación de los estudios y protocolos en base a su evidencia científica, se definieron cinco niveles en base a la pirámide de evidencia científica propuesta por Schmidt, (2007):

- Nivel I: Ensayos controlados aleatorizados de alta calidad.
- Nivel II: Ensayos controlados aleatorizados de menor calidad o estudios prospectivos (a) de carácter comparativo.
- Nivel III: Estudios de caso control o retrospectivos (b) comparativos.
- Nivel IV: Serie de casos sin grupos de comparación.
- Nivel V: Opiniones de expertos.

## 6. Exposición del tema

La falta de conocimiento acerca de las enfermedades inflamatorias de tipo no infeccioso que afectan al SNC del perro, así como la imposibilidad de llevar a cabo su diagnóstico definitivo antemorten y la existencia de una clasificación de las mismas, basada únicamente en los hallazgos encontrados en las muestras histopatológicas post mortem, dio lugar a que todas ellas fueran englobadas en un primer momento dentro de un término generalista: meningoencefalomielitis de origen desconocido (MOD) (Coates y Jeffery, 2014).

Los signos clínicos presentes en las enfermedades encuadradas bajo dicho término hacen referencia a una sintomatología similar a la mostrada en las patologías infecciosas o en las neoplasias que afectan al SNC y su diagnóstico se basa en la realización de pruebas de imagen, análisis de muestras de LCR o test para el descarte de posibles patologías de tipo infeccioso (Coates y Jeffery, 2014).

Actualmente, gracias a los recientes avances e investigaciones llevadas a cabo para comprender estas enfermedades, se ha podido crear una subdivisión de estas, basada en la localización y regiones afectadas a nivel del SNC, favoreciendo el proceso diagnóstico de cada una de ellas (Coates y Jeffery, 2014).

Así, las enfermedades que se incluirían actualmente dentro del término MOD serían: la meningoencefalomielitis granulomatosa, meningoencefalitis necrotizante, leucoencefalitis necrotizante y meningoencefalitis necrotizante, las cuales continúan clasificándose principalmente en función de los hallazgos histopatológicos encontrados (Coates y Jeffery, 2014; Andersen-Ranberg et al., 2021).

De esta forma, enfermedades como la SRMA, en las cuales el diagnóstico no se basa en los hallazgos histopatológicos sino en la presentación clínica y en las anormalidades a nivel de LCR, y que se caracteriza por presentar una afectación a nivel meníngeo, a diferencia de las enfermedades representadas bajo el actual término MOD en las que además de poder verse afectadas las meninges, pueden encontrarse daños a nivel de parénquima cerebral o de médula espinal, quedarían catalogadas de manera independiente, adquiriendo cada vez más importancia a nivel individual y facilitando su estudio (Coates y Jeffery, 2014).

### **Definición y origen**

La descripción de la enfermedad se realiza por primera vez en los años 80, en el momento en el que se empezaron a detectar los signos propios de esta patología en perros de raza Beagle que eran sometidos a tratamientos experimentales con sustancias tóxicas, considerando inicialmente la enfermedad como un síndrome idiopático cuya aparición se veía predispuesta en diferentes tipos de razas y que estaba provocada por la realización de determinadas pruebas de carácter experimental (Hayes et al., 1989).

Sin embargo, durante los años 90, fueron describiéndose diferentes manifestaciones clínicas, similares en otras razas a parte del Beagle, y en animales que no habían sido sometidos a ningún tipo de ensayo experimental, dando lugar a la publicación de diferentes revisiones, definiendo la sintomatología presente en los pacientes y la posibilidad de que la enfermedad fuese fruto del desarrollo de una respuesta de tipo inmunomediado (Tipold y Jaggy, 1994).

### **Terminología**

Las diferentes situaciones en las que se describió la enfermedad dieron lugar a que actualmente presente una amplia sinonimia, siendo los nombres más frecuentes: el síndrome de dolor del Beagle, vasculitis necrosante, poliarteritis, panarteritis, síndrome de poliarteritis juvenil, meningitis que responde a esteroides, meningitis supurativa aséptica o meningitis purulenta estéril (Tipold y Schatzberg, 2010). Las diversas terminologías asignadas a dicha enfermedad eran

muestra de las características tanto histopatológicas como clínicas asociadas a la misma (Tipold y Schatzberg, 2010).

Sin embargo, actualmente, la denominación más aceptada, es la de meningitis-arteritis que responde a esteroides (SRMA) y este nombre hace referencia tanto a las características clínicas como patológicas que presenta la enfermedad, tratándose de un desorden sistémico, aparentemente inmunomediado, caracterizado por lesiones inflamatorias tanto a nivel de las leptomeninges como de las arterias que se encuentran asociadas a estas (Tipold y Schatzberg, 2010).

## 6.1 Etiopatogenia

Aunque la SRMA es una enfermedad bien conocida, su etiopatogenia todavía es incierta. Se han realizado numerosos estudios y pruebas para el aislamiento de un posible virus o bacteria, pero estas han sido negativas haciendo que la principal sospecha sea la de un proceso de carácter inmunomediado (Tipold et al., 1995; Rose y Harcourt-Brown, 2013).

La existencia de una respuesta inmunomediada de tipo humoral ha sido la teoría más aceptada por tres razones:

- La presencia de altas concentraciones de IgA tanto en suero como en LCR, lo cual ocurre de manera similar en algunas enfermedades que cursan con vasculitis necrosantes en humanos como son la enfermedad de Kawasaki y la púrpura de Henoch-Schönlein.
- La remisión de los síntomas clínicos tras la administración de terapia inmunosupresora con glucocorticoides.
- La ausencia de microorganismos de tipo infeccioso (Lowrie et al., 2009b).

Algunas de las respuestas inmunes descritas en la enfermedad y que se desarrollan de forma anormal son: la presencia de un aumento de IgA en suero y LCR, un incremento en el porcentaje de linfocitos B y una disminución de linfocitos T periféricos y una elevación en el ratio CD4+:CD8α+ (Tipold et al., 1995; Schwartz et al., 2008).

En los animales con SRMA, se ha documentado un aumento del ratio CD4+:CD8α+, el cual se encuentra alterado en enfermedades autoinmunes o en aquellas relacionadas con alteraciones en el sistema inmune y que muestra la relación entre linfocitos T colaboradores y los linfocitos T citotóxicos (Schwartz et al., 2008). El aumento de los linfocitos T colaboradores (CD4+) es un indicador de que en la SRMA ocurra una respuesta inmune de tipo humoral (Th2), la cual suele iniciarse con el objetivo de eliminar patógenos o en el desarrollo de enfermedades de índole autoinmune. Además, se han visto incrementos en las citoquinas creadas por los linfocitos Th2

(IL-4) y una disminución en la producción de citoquinas originadas por una respuesta inmunomediada de tipo Th1 (IL-2 e IFN- $\gamma$ ), respaldando esta teoría. Esto podría explicar el aumento de las proporciones de IgA tanto a nivel sérico como de LCR presentes en la enfermedad (Schwartz et al., 2008; Tipold y Schatzberg, 2010; Schwartz et al., 2011).

Otro dato que podría explicar el aumento de estas inmunoglobulinas, es la presencia de un bajo ratio de linfocitos T:B, originado por un aumento de linfocitos B y una reducción del porcentaje de linfocitos T circulantes. De la misma forma, se ha demostrado la presencia de una estimulación de las citoquinas producidas por los linfocitos B, apoyando la influencia de una respuesta inmune de tipo humoral Th2 (Schwartz et al., 2008).

Así mismo, también se ha analizado el papel de la interleucina 6 (IL-6) y el factor de crecimiento transformador Beta (TGF- $\beta$ ), los cuales se han visto involucrados en la estimulación de la producción de IgA, tanto a nivel de laboratorio como en medicina humana, en la aparición de fiebre y en la presencia de pleocitosis. Sus valores se han mostrado aumentados tanto en suero como en LCR de animales con SRMA, pudiendo ser los responsables de la elevada producción de inmunoglobulinas circulantes encontradas en los pacientes (Maiolini et al., 2013).

El aumento de la interleucina 8 (IL-8) a nivel de LCR en animales que presentan la enfermedad, también ha sido sugerido como posible factor colaborador en la gran producción de IgA, al igual que el de los niveles de interleucina 7 (IL-7) que también podrían corroborar la activación de mecanismos autoinmunes en el desarrollo de la enfermedad (Freundt-Revilla et al., 2017; Andersen-Ranberg et al., 2021).

Otro de los elementos investigados, es el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el cual está implicado en la patogénesis de la vasculitis provocada en patologías como la enfermedad de Kawasaki, detectándose elevado en perros con SRMA y pudiendo explicar el daño producido a nivel de las paredes vasculares en la forma aguda de la enfermedad y el desarrollo de lesiones arteriales como estenosis, fibrosis y engrosamientos durante la forma crónica de la misma (Maiolini et al., 2013).

También se ha evaluado la participación de la integrina CD11a, así como la de diferentes tipos de metaloproteinasas, en la aparición y patogénesis de la pleocitosis neutrofílica típica de las fases agudas de la enfermedad (Tipold y Schatzberg, 2010).

El papel del sistema inmune innato, con capacidad de modificar las respuestas inmunes adquiridas, particularmente las autoinmunes, se ha estudiado a través de los receptores de tipo toll, cuya activación excesiva podría dar lugar a desórdenes inmunomediados. En animales con SRMA, se han detectado aumentos en la expresión de estos receptores, los cuales son capaces de reconocer proteínas endógenas como la proteína de shock térmico 70 KDa, cuyos niveles están

aumentados en estos animales, pudiendo tratarse de un posible desencadenante, a modo de autoantígeno, de la enfermedad (Maiolini et al., 2012b). Los trabajos más recientes en la patogenia de la enfermedad se centran en el papel del sistema endocannabinoide y los microRNA (Andersen-Ranberg et al., 2021),

Las dudas que persisten sobre la etiopatogenia de la SRMA, hacen que sea necesario realizar más investigaciones en las que se incluyan entre otros análisis: perfiles inmunológicos, estudios genéticos de razas y moleculares para evaluar los diferentes factores que puedan predisponer a la enfermedad (Tipold y Schatzberg, 2010).

## 6.2 Epidemiología

En algunas enfermedades inmunomediadas caninas, se han identificado algunos desencadenantes antigénicos que se han relacionado con la presencia de alguna infección, la introducción de vacunas o los tratamientos con medicamentos antineoplásicos (Rose et al., 2014). Además de esto, la aparición de estas enfermedades se ha visto condicionada, en algunas ocasiones, por la época del año, la raza, el sexo o la esterilización del animal. Así mismo, en algunas patologías inmunomediadas en personas, se ha visto que ciertos factores sociales como el área geográfica, pueden contribuir a la aparición de la enfermedad (Rose et al., 2014).

Esto ha llevado a plantear que algunos de estos factores podrían ser los desencadenantes de la meningitis-arteritis, dando lugar a que, en algunos estudios recientes, se valore si la aparición de la enfermedad está o no relacionada con algunos de ellos.

Aunque la SRMA puede diagnosticarse en cualquier raza de perro, hay una gran predisposición en individuos de ciertas razas y en un rango de edad característico. Donde existe más controversia es acerca de si el sexo es un factor predisponente o no.

Rose et al. (2014), en un estudio realizado a una serie de sesenta perros con SRMA en Reino Unido, decidieron valorar si el desarrollo de la enfermedad estaba ligado a una estación del año concreta, a la inoculación de vacunas, a la localización geográfica, al sexo, a la esterilización del animal o a la raza, con el objetivo de identificar algún criterio o factor que puedan ayudar a conocer la etiopatogenia de la enfermedad. Ninguno de ellos mostró ser un elemento predisponente.

### Raza

Los autores citados anteriormente, sí que observaron una predisposición racial (Tabla 1) (Rose et al., 2014). Así, las razas con mayor predisposición a padecer la SRMA son el Beagle, el Bóxer,

el Border collie, el Boyero de Berna, el Golden Retriever, el Weimaraner, el Labrador Retriever y el Whippet, siendo los Bóxers y los Beagles los que presentan una mayor prevalencia de la enfermedad. También se ha visto un elevado número de casos en animales mestizos (Rose et al., 2014; Carletti et al., 2019; Lau et al., 2019; Hilpert et al., 2020).

La predisposición racial demuestra el interés de estudios genéticos de aquellas razas con mayor predisposición a la misma, para identificar si hay algún gen que contribuye al desarrollo de la enfermedad, así como pruebas para su detección de forma más precoz (Rose et al., 2014; Lau et al., 2019).

Estudio	Número total (n)	Edad promedio (meses)	Principales razas afectadas
Rose et al., (2014)	60	10,3 meses	Mestizos (n=21), Whippet (n=11), Border Collie (n=5), Weimaraner (n=5), Beagle (n=5), Bóxer (n=4)
Carletti et al., (2019)	111	11,8 meses (3-78 meses)	Mestizos (n=17), Beagles (n=14), Whippet (n=8), Border Collie (n=7), Labrador Retriever (n=5), Retriever de Nueva Escocia (n=4), Boxer (n=3).
Lau et al., (2019)	61	8,5 meses (2,1 -81,3 meses)	Golden Retriever (n=12), Boyero de Berna (n=10), Grifón Korthals (n=9), Bóxer (n=9), Beagle (n=6), American Staffordshire Terrier (n=3).
Hilpert et al., (2020)	153	10,6 meses (3 - 60,1 meses)	Beagle (n=30), Bóxer (n=26), Boyero de Berna (n=16), mestizos (n=11), Weimaraner (n=9), Golden Retriever (n=9), Labrador Retriever (n=8), Jack Rusell Terrier (n=3), Pinscher alemán (n=3), Sabueso austríaco negro y castaño (n=3)

**Tabla 1.** Razas y edades más representativas en animales afectados por la SRMA.

### **Sexo**

Así mismo, en el estudio realizado por Hilpert et al., (2020), el 62,7% de los animales afectados eran machos, mientras que el 37,3% eran hembras. En este artículo, al contrario que en otros en los que el sexo no presentaba influencia sobre la aparición de la enfermedad, se concluyó que los machos están más predispuestos a padecerla, y la media de edad de aparición se situaría en los 318 días.

En algunas enfermedades inmunomediadas, como es el caso la anemia hemolítica inmunomediada o la trombocitopenia, los animales más afectados acostumbran a ser las hembras y animales esterilizados, por lo que se creía que los andrógenos presentaban un efecto protector frente a las patologías inmunomediadas, una situación opuesta a la del estudio, en el que los machos eran los más predispuestos a padecer la SRMA (Hilpert et al., 2020).

## **Edad**

En cuanto a la edad de aparición, actualmente la media se sitúa entre los 6 y 18 meses, presentando un amplio rango de aparición de entre los 4 meses a los 7 años (Tabla 1) (Tipold y Schatzberg, 2010). De 32 casos reportados en un estudio realizado por Tipold y Jaggy (1994), la mayoría de los perros eran adultos jóvenes, de razas medianas, entre los cuales 8 de ellos presentaron la enfermedad a los 18 meses, 5 tenían menos de 8 meses, de los cuales uno presentaba 4 meses, y 7 pacientes presentaban una edad superior a 18 meses, teniendo el de mayor edad 7 años.

En el trabajo de Maiolini et al., (2012a), con 311 casos, el 74,2% presentaban menos de 1 año, el 18,3% entre 1 año y 2 años y el 6,4% entre 2 a 5 años. Sólo un 1,1% de los pacientes eran mayores de 5 años.

Además de los factores descritos anteriormente y a pesar de que otros no han demostrado favorecer la aparición de la enfermedad, siguen existiendo ciertas evidencias de que algunas circunstancias como la localización geográfica podrían afectar a la prevalencia de enfermedades inmunomediadas como el SRMA, ya sea a través de la dieta, el estrés o el contacto con agentes microbianos concretos, lo que haría interesante seguir llevando a cabo estudios sobre estos factores y su influencia en el desarrollo de la enfermedad (Rose et al., 2014).

## **6.3 Patología Clínica**

La SRMA es una enfermedad sistémica inflamatoria que afecta principalmente al sistema nervioso, por lo que las alteraciones patológicas se encuentran mayoritariamente en este sistema. A pesar de esto, se pueden ver involucrados múltiples órganos, lo que puede dar lugar a la aparición de complicaciones clínicas descritas en el curso de esta (Brocal et al., 2017).

En la forma aguda, las lesiones características son la inflamación leptomeníngea y arteritis fibrinosa, asociada a necrosis progresiva, en las que se encuentran presentes abundantes neutrófilos, y en menor medida, macrófagos, linfocitos y células plasmáticas (Tipold et al., 1995; Tipold y Schatzberg, 2010).

La vasculitis propia de la enfermedad afecta mucho más frecuentemente a las leptomeninges que rodean la médula espinal que a las que envuelven al encéfalo, siendo la zona cervical medular la más afectada, lo que explica el dolor cervical característico de la enfermedad. Esta inflamación vascular también ha sido reportada a nivel de los vasos presentes en otros órganos como el corazón, la tiroides, o a nivel mediastínico (Tipold et al., 1995; Tipold y Schatzberg, 2010; Spence et al., 2019).

Además, se ha documentado en animales con SRMA, la presencia de linfadenopatía abdominal, masas a nivel de mediastino y alteraciones cardíacas, que fueron detectadas mediante ecocardiografía, entre las que destacan: derrame pericárdico, aumento de la ecogenicidad y disminución del tamaño del ventrículo izquierdo durante la sístole y lesiones en las arterias coronarias (Rose y Harcourt-Brown, 2013; Spence et al., 2019). Otros de los hallazgos post mortem que se han reportado hacen referencia a una dilatación lateral de los ventrículos cerebrales (Tipold et al., 1995).

En la forma crónica, se observa un mayor engrosamiento de tipo fibroso y una mineralización local de las leptomeninges, así como una menor infiltración de células inflamatorias en comparación con la forma aguda (Tipold et al., 1995; Tipold y Schatzberg, 2010). A nivel arterial, se puede visualizar un engrosamiento acompañado de fibrosis, que puede dar lugar a la presencia de estenosis que conllevan la obstrucción del flujo de LCR y como consecuencia puedan provocar alteraciones como hidrocefalia. Así mismo, también se ha descrito el desarrollo de una degeneración a nivel de las raíces nerviosas (Tipold et al., 1995; Tipold y Schatzberg, 2010).

Algunas de las lesiones presentes a nivel vascular, son similares a las presentes en otras enfermedades que cursan con la deposición de inmunocomplejos. Sin embargo, sólo se han reportado de manera anecdótica, depósitos locales de IgA a nivel vascular en casos crónicos (Tipold et al., 1995). La vasculitis observada en los estadios crónicos de algunas enfermedades inmunomediadas como la SRMA, así como el debilitamiento de los vasos como consecuencia de los cambios infiltrativos y fibrosos, puede dar lugar a la ruptura de los mismos en las regiones afectadas, habiéndose documentado en el caso de perros con la forma crónica, episodios de hemorragia extramedular hiperaguda o hemorragias intracerebrales, que pueden llegar a provocar déficits neurológicos severos, tales como tetraparesia no ambulatoria (Brocal et al., 2017; Wang-Leandro et al., 2017; Zilli et al., 2021).

De forma excepcional, se ha descrito la extensión de las lesiones a nivel de parénquima cerebral y del nervio óptico, causando alteraciones como epilepsia y ceguera (Wrzosek et al., 2009; Tang et al. 2022).

## **6.4 Examen físico y síntomas clínicos**

La SRMA es una enfermedad de carácter esporádico que cursa con episodios de dolor cervical severo, depresión e hiperestesia (Tipold y Schatzberg, 2010). Antes de observar la sintomatología característica de la enfermedad, se pueden apreciar anomalías neurológicas que pueden durar entre uno a seis meses (Tipold y Jaggy, 1994). Algunos de los signos observados por parte de los

dueños, en un estudio realizado con 32 perros, fueron: fiebre (n=21), dolor cervical (n=17), en los casos más crónicos inapetencia y anormalidades en la marcha (ataxia, rigidez, tetraparesia y paraparesia) (n=10), apatía (n=5), cojera (n=3), anorexia (n=3), dolor abdominal (n=3), dolor a la apertura de la boca (n=1) y dolor tras una caída por las escaleras (n=1) (Tipold y Jaggy, 1994).

Actualmente, se describen dos formas de SRMA según la sintomatología: una forma clásica o aguda, caracterizada por la presencia de dolor profundo a nivel de la columna vertebral, rigidez cervical, paso rígido y fiebre y una forma prolongada, crónica y de presentación menos frecuente, caracterizada por la presencia de déficits neurológicos a la exploración física (Tipold y Schatzberg, 2010).

### **Forma aguda**

En esta fase, los pacientes presentan un acusado dolor que hace que respondan de forma manifiesta y molesta con cualquier tipo de manipulación. Los animales adoptan con frecuencia posturas como la cabeza y cuello bajos, indicativos de dolor cervical y que se podrían confundir con otras patologías que cursan con dolor, como la hernia discal (Tipold y Schatzberg, 2010). De estos, el signo extraneural más importante es la presencia de fiebre, con una elevación de la temperatura corporal entre 39,7 y 42°C (Tipold y Jaggy, 1994). Los signos más frecuentes en el examen neurológico son: dolor exagerado, rigidez cervical y marcha rígida (Carletti et al., 2019). El resto de la exploración es normal, aunque en ocasiones se puede detectar una disminución en la reacción de amenaza o pequeños déficits en las reacciones posturales (Tipold y Jaggy, 1994).

En otro trabajo con 61 perros, los signos clínicos más representativos fueron dolor cervical y letargia, mientras que otros signos adicionales fueron: inapetencia para levantarse o caminar, marcha rígida, disminución del apetito, fiebre, postura cifótica, temblores, diarrea, vómitos y dificultad para orinar (Lau et al., 2019).

Además de estos signos, en un caso reportado por Tang et al. (2022), un Beagle de 9 meses presentó los síntomas típicos de la fase aguda de la SRMA con presencia de ceguera en el ojo izquierdo. Este paciente nos indica que la inflamación a nivel de SNC provocada por el SRMA puede afectar a los nervios ópticos, los cuales se encuentran rodeados por LCR. Por tanto, la SRMA debería incluirse en los diferenciales de ceguera cuando el perro muestra otros signos característicos de esta enfermedad.

### **Forma crónica**

La hipótesis más aceptada es que esta presentación puede ser resultado de recaídas que se producen durante la forma aguda de la enfermedad o surgir como consecuencia de un tratamiento inadecuado o la falta del mismo en animales que presentaban la forma aguda, y se caracteriza,

principalmente, por la presencia de déficits neurológicos (Tipold y Jaggy, 1994; Tipold y Schatzberg, 2010).

En este estadio de la SRMA se puede producir una fibrosis meníngea, como consecuencia del proceso inflamatorio previo, que puede desencadenar una obstrucción en el flujo del LCR u ocluir la vasculatura pudiendo llegar a provocar hidrocefalia o isquemia a nivel del SNC (Tipold y Schatzberg, 2010). Estas lesiones pueden llegar a afectar los sistemas propioceptivo y motor, de manera que se puedan observar diferentes grados de paresia y de ataxia. Otros signos que se pueden asociar a esta forma crónica pueden ser déficits en la respuesta de amenaza, así como estrabismo o anisocoria en los cuadros más graves (Tipold y Schatzberg, 2010).

Además de los signos descritos anteriormente, en un caso publicado por Wrzosek et al., (2009), de un bóxer macho de 30 meses que presentaba como motivo de consulta ataques epilépticos en racimo y un estado mental alterado en grado de coma, se diagnosticó una SRMA mediante histopatología y pruebas complementarias realizadas antemorten. En este caso, los ataques epilépticos podrían ser fruto del daño provocado por la extensión de la inflamación crónica a las meninges y al sistema ventricular (Wrzosek et al., 2009).

A pesar de tener una sintomatología bastante característica, cada vez son más los casos que se reportan de animales que se diagnostican de SRMA con signos que no se encuentran dentro del estándar asociado a la enfermedad, lo que pone en evidencia la dificultad de su diagnóstico, especialmente en la forma crónica.

## 6.5 Pruebas diagnósticas

Dado el desconocimiento a cerca de la etiopatogenia de la SRMA, actualmente se sigue investigando para intentar identificar las pruebas diagnósticas o parámetros clínicos y laboratoriales que permitan diagnosticar de manera más eficaz y rápida la SRMA para evitar que la enfermedad avance a estadios más crónicos, en los que hemos visto anteriormente que se producen cuadros más graves y complejos de tratar.

En la actualidad no existe ningún tipo de test o biomarcador que permita el diagnóstico definitivo antemorten de la enfermedad (Andersen-Ranberg et al., 2021) y el protocolo que se sigue en la mayoría de los casos, hace referencia a un diagnóstico basado en criterios clínicos como:

- Visualización de los signos clínicos característicos de la enfermedad.
- Historia clínica.
- Utilización de pruebas laboratoriales inespecíficas que incluyen los hallazgos presentes en el LCR y suero.

- Exclusión de otras enfermedades mediante diferentes ensayos como pruebas de imagen, para la detección de enfermedades como la discoespondilitis, o enfermedades sistémicas que cursen con fiebre.
- Respuesta al tratamiento con glucocorticoides (Lowrie et al., 2009a; Maiolini et al., 2012a; Carletti et al., 2019).

Las principales anomalías que se observan en las pruebas realizadas a un paciente con SRMA incluyen (Lowrie et al., 2009b):

- Leucograma inflamatorio.
- Pleocitosis neutrofílica en el LCR en la fase aguda o una pleocitosis mononuclear o de células mixtas en los casos crónicos.
- Aumento significativo de las IgA en suero y LCR.
- Elevación de las concentraciones de proteínas de fase aguda (APPs) en el suero y LCR.

Uno de los primeros estudios en los que se describieron los hallazgos de diferentes pruebas diagnósticas para la detección de la enfermedad, fue el llevado a cabo por Tipold y Jaggy (1994), con 32 perros con SRMA. Las pruebas que se incorporaron fueron:

- La realización de perfiles sanguíneos: hematología y perfil bioquímico.
- Urianálisis.
- Análisis de LCR: recuento celular, reacción de Pandy (que permite identificar el aumento de la concentración de proteínas en el LCR) y citología para el estudio de la morfología de las células presentes en el LCR.

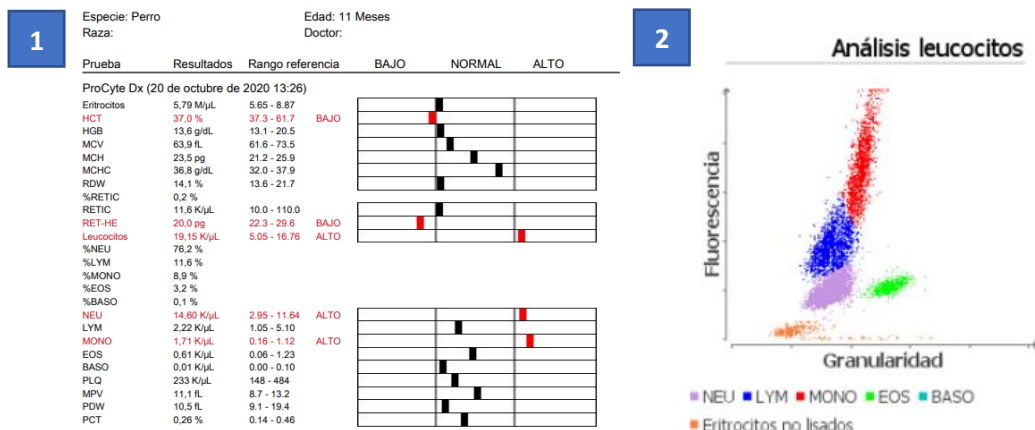
Además, en algunos casos seleccionados llevaron a cabo electroforesis del plasma (n=20), determinación de la concentración de anticuerpos antinucleares (n=15), la velocidad de sedimentación eritrocitaria (n=11), test para la detección de lupus eritematoso (n=8), estudio de la presencia del factor reumatoide IgM (n=7), y la detección de presencia de anticuerpos frente a *Toxoplasma gondi* (n=3). En 12 de los 32 casos también realizaron pruebas para la visualización de bacterias, la medición del índice IgG y la visualización de IgA e IgM en contenido sérico.

De todas las pruebas realizadas, las que mostraron valores significativos y que constituyeron la base para posteriormente la profundización y estudio de nuevos parámetros diagnósticos de la enfermedad fueron: la hematología, la bioquímica, el análisis del LCR, el contenido de IgA en suero y LCR y la concentración de proteínas en el LCR. Los resultados obtenidos en esta investigación han sido la guía para el desarrollo del plan diagnóstico que se utiliza en la actualidad, siguiendo sin disponer de una prueba que permita llevar a cabo su confirmación antemorten (Tipold y Jaggy, 1994).

## 6.5.1 Hematología y bioquímica

Los hallazgos más comúnmente encontrados a nivel hematológico hacen referencia a una leucocitosis neutrofílica en la que muchas veces se muestra una desviación a la izquierda, una velocidad de sedimentación eritrocitaria elevada y un aumento de la alfa-2-globulina (Tipold y Jaggy, 1994; Tipold y Schatzberg, 2010).

En un estudio de 21 perros con SRMA, el hemograma presentó anomalías en todos los perros, mostrando neutrofilia y monocitosis en 19 de los casos, eosinopenia en 9, anemia no regenerativa leve en 5 y linfocitosis en 3 (Figuras 1 y 2) (Rose y Harcourt-Brown, 2013).



**Figuras 1 y 2.** Hemograma (1) e histograma de leucocitos (2) de un perro con SRMA, en los que se observan las alteraciones hematológicas típicas de la enfermedad: leucocitosis neutrofílica, monocitosis, y leve anemia no regenerativa. *Imágenes cedidas por el departamento de Neurología del Hospital Clínico Veterinaria Rof Codina.*

En cuanto a la bioquímica, uno de los hallazgos más constantes en pacientes que presentan SRMA, es la hipoalbuminemia, con unos niveles de albúmina más bajos que en otras enfermedades inflamatorias o neoplásicas del SNC; sin embargo, en perros que presentan sepsis también se ha reportado hipoalbuminemia, haciendo que este marcador no presente una buena especificidad diagnóstica para la SRMA (Bathen-Noethen et al., 2008; Lowrie et al., 2009a; Rose y Harcourt-Brown, 2013; Spence et al., 2019). Así mismo, las proteínas totales presentes en suero se encuentran elevadas en animales que presentan SRMA, como consecuencia de la hiperglobulinemia (Maiolini et al., 2012a). Otro cambio visible en la bioquímica es el aumento de los niveles de fosfatasa alcalina (FA) (Bathen-Noethen et al., 2008; Rose y Harcourt-Brown, 2013).

En el trabajo realizado por Rose y Harcourt-Brown, (2013), reportaron otras anomalías bioquímicas como la hiperglobulinemia, hiperfosfatemia, aumento del calcio total, hipercolesterolemia, hipercalcemia, incremento de urea y aumento de la alanina-aminotransferasa (ALT).

Recientemente, se han valorado las posibles anomalías cardíacas asociadas a la SRMA, y se han observado altos niveles de fibrinógeno y de troponina I en animales que no habían sido tratados (Spence et al., 2019).

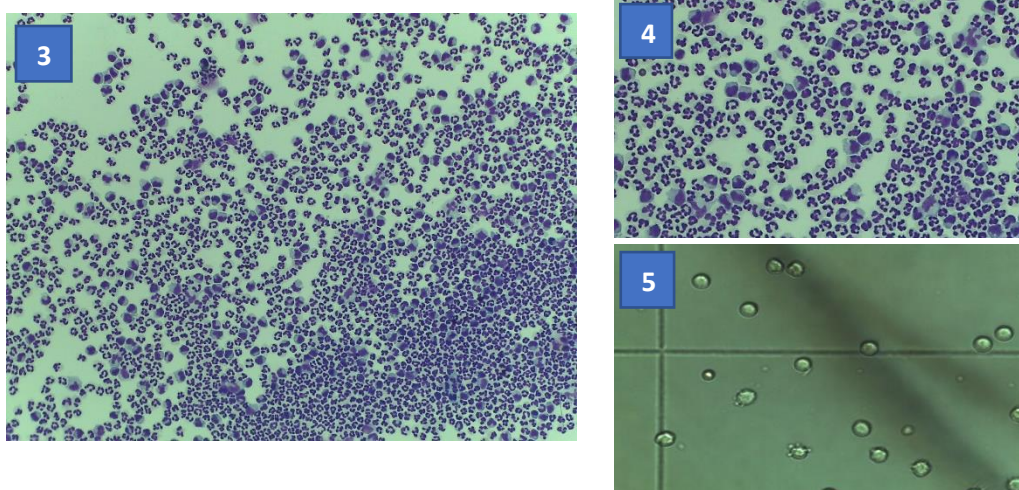
Aunque ninguna de ellas es una prueba específica para poder hacer un diagnóstico definitivo de la enfermedad, sí que son de gran ayuda para poder ayudar al desarrollo del mismo junto con la sintomatología, historia y otras pruebas complementarias que se lleven a cabo a mayores de estas.

## 6.5.2 Análisis de líquido cefalorraquídeo

Actualmente, una de las principales herramientas utilizadas para el diagnóstico de la enfermedad es el análisis del líquido cefalorraquídeo. En la mayoría de los estudios, la extracción de LCR se realizó a nivel de la cisterna cerebelomedular (Tipold y Jaggy, 1994; Bathen-Noethen et al., 2008; Tipold y Schatzberg, 2010; Tang et al., 2022).

Los resultados obtenidos del análisis de LCR en el caso de la forma aguda o clásica de la enfermedad incluyen:

- Presencia de una pleocitosis polimorfonuclear de tipo neutrofílico sin cambios tóxicos (Figuras 3,4 y 5).
- Un marcado aumento de las proteínas totales.
- Un número variable de eritrocitos, que pueden encontrarse como consecuencia de vasos dañados o de contaminación procedente de sangre periférica (Tipold y Schatzberg, 2010).



**Figuras 3,4,5.** Extensión de LCR con pleocitosis neutrofílica en paciente con SRMA (3). Imagen ampliada de muestra de LCR con pleocitosis neutrofílica (4). Aumento del recuento celular en el LCR en una cámara de Neubauer (5). *Imágenes cedidas por el departamento de Neurología del Hospital Clínico Veterinaria Rof Codina.*

La pleocitosis se define como el aumento en el recuento de células nucleadas en el LCR (>5 células/ $\mu$ l). En pacientes con SRMA se observa una pleocitosis neutrofílica con valores entre 4 y 7893células/ $\mu$ l, asociado con un aumento en la concentración de proteínas (Rose y Harcourt-Brown, 2013; Carletti et al., 2019; Lau et al., 2019).

En la forma crónica se puede observar una pleocitosis mononuclear o la presencia de una población de células mixtas, junto con un ligero aumento o un valor normal de las proteínas en el LCR (Tipold y Schatzberg, 2010).

A pesar de ser una de las principales herramientas para el diagnóstico, en ocasiones resulta complicada su interpretación, como consecuencia de la naturaleza cíclica que presenta la enfermedad, por la presencia de contaminación sanguínea iatrogénica o por la administración previa de glucocorticoides que rebajan el número de células (Carletti et al., 2019).

En cuanto al lugar de extracción de la muestra del LCR, Carletti et al. (2019) evaluaron si la extracción del LCR de dos localizaciones -cisterna cerebelomedular y lumbar-, podría mejorar la sensibilidad diagnóstica. En este caso, la recolección de LCR en ambos lugares podría ayudar al diagnóstico de la enfermedad cuando esta se encuentra en su forma difusa o cuando existe contaminación iatrogénica sanguínea. En casi todos los animales incluidos en el estudio (103/111), se encontró la presencia de un aumento de recuento total de células nucleadas (TNCC) en las dos localizaciones, con lo cual se pudo diagnosticar la enfermedad. Sin embargo, 8 perros presentaban un TNCC dentro del rango de normalidad y fueron diagnosticados mediante otro tipo de prueba, siendo más frecuentes los falsos negativos a medida que aumentaba la edad de los animales.

Las principales limitaciones de realizar las dos punciones de forma rutinaria son: el aumento en el tiempo de anestesia del animal, el incremento de los costes médicos y la posibilidad de que el animal pueda presentar posteriormente molestias asociadas a la extracción (Carletti et al., 2019). Los resultados de este estudio sugieren que la doble punción mejoraría la sensibilidad diagnóstica, especialmente en perros mayores (Carletti et al., 2019).

Por lo tanto, aunque el análisis de LCR se considera la prueba de elección para el diagnóstico de la SRMA, hay que tener en cuenta que pueden existir falsos negativos, sobre todo en animales mayores. Además, es una prueba invasiva, que precisa de anestesia general, por lo que se deberían seguir buscando otros métodos diagnósticos más sencillos y con menos riesgo para el paciente.

### **6.5.3 Inmunoglobulinas en suero y LCR. Las IgA como marcador de presencia de SRMA**

La presencia de un aumento de IgG, IgM e IgA se ha reportado en muchas enfermedades inflamatorias (Maiolini et al., 2012a). Aunque el aumento de las dos primeras en el LCR no resulta un parámetro específico para el diagnóstico de la SRMA, sí se podría utilizar para la detección de inflamación en fases iniciales (Tipold y Jaggy, 1994). En el caso de las IgA, la presencia de un aumento marcado de sus niveles, tanto en suero como en LCR, han sido sugeridos como un posible marcador específico de la SRMA (Tipold y Jaggy, 1994; Maiolini et al., 2012a).

Si bien la elevación de la concentración de IgA puede ser observada en el LCR de cualquier enfermedad inflamatoria del SNC, reduciendo su especificidad para el diagnóstico de la SRMA, en esta se ha reportado un incremento de IgA séricas por encima del rango establecido para otras enfermedades inflamatorias como la MOD, en la cual las concentraciones de IgA pueden encontrarse dentro del rango de normalidad o ligeramente elevadas en suero, aumentando el valor diagnóstico de este parámetro para la detección de la enfermedad (Lowrie et al., 2009b).

En otro trabajo, compararon las concentraciones de IgA en el suero y LCR de perros con SRMA con los de otras enfermedades. Para ello, utilizaron datos de un total de 525 perros de los que se obtuvieron muestras de LCR y suero en 311 perros con SRMA, de los cuales 145 no habían recibido tratamiento, 70 habían recibido tratamiento prolongado con prednisolona y no presentaban sintomatología en el momento de la recogida de muestras y 12 habían presentado recaídas. El resto de pacientes presentaban otras enfermedades inflamatorias del SNC (n=34), neoplasias del SNC (n=46), epilepsia idiopática (n=42), enfermedad del disco intervertebral (n=46) y otras enfermedades que no afectaban al SNC (n=46) (Maiolini et al., 2012a). El grupo tomado como referencia para evaluar la sensibilidad y especificidad de la IgA sérica y en el LCR fue el de los animales con SRMA que no habían sido previamente tratados (n=145), cuyos niveles fueron comparados con el del resto de enfermedades representadas. Se comprobó que los perros con SRMA no tratados presentaban concentraciones de IgA mucho más elevadas que en el resto de las enfermedades, tanto a nivel sérico como de LCR.

De esta forma, se concluyó que la medición de las concentraciones de IgA séricas y en LCR, presenta una sensibilidad de un 91% y una especificidad del 78% para el diagnóstico de la SRMA (Maiolini et al., 2012a). También hay que destacar que, tal y como se había reportado en el estudio llevado a cabo por Lowrie et al., (2009b), las concentraciones de IgA en LCR también se encuentran elevadas en ciertas enfermedades neoplásicas o inflamatorias, mientras que en suero no, permitiendo hacer que la detección de IgA en suero sea más específica para ayudar al diagnóstico de la SRMA (Maiolini et al., 2012a).

La alta sensibilidad que presenta la medición de las IgA hace que resulte un ensayo de gran utilidad para corroborar, junto con otras pruebas diagnósticas, la presencia de SRMA, y su medición conjunta, tanto en suero como en LCR, hace que sus valores sean mucho más exactos y fiables en el diagnóstico, pero no es una prueba fácilmente accesible, con un número limitado de centros donde se pueda medir, por lo que actualmente no es de las pruebas más realizadas en la clínica diaria para llegar al diagnóstico de la enfermedad (Maiolini et al., 2012a).

#### **6.5.4 Proteínas de fase aguda en suero y LCR**

Las proteínas de fase aguda (APPs) son proteínas presentes en el suero, generadas mayoritariamente por parte del hígado, como consecuencia de una reacción de fase aguda. La respuesta de fase aguda puede ser originada por numerosas enfermedades de tipo sistémico como enfermedades inflamatorias, neoplásicas o traumas. Su medición se ha empleado desde hace tiempo como herramienta diagnóstica en humanos y se está introduciendo cada vez más en medicina veterinaria. Se ha reportado que las APPs son ocho veces mejores marcadores de la inflamación que el recuento de las células inflamatorias (Bathen-Noethen et al., 2008; Lowrie et al., 2009a).

Las APPs se dividen en dos grandes grupos:

- Proteínas de fase aguda positivas: sus niveles aumentan en el momento en el que se produce una reacción de fase aguda y entre ellas se incluyen: la proteína C reactiva (CRP), el amiloide A sérico (SAA), la haptoglobina (Hp), la glicoproteína ácida alfa 1 (AGP) y el fibrinógeno, entre otras.
- Proteínas de fase aguda negativa: sus niveles disminuyen cuando se produce una reacción de fase aguda: albúmina, prealbúmina, apolipoproteína, transferrina y fibronectina, entre otras (Bathen-Noethen et al., 2008).

La CRP es la proteína de fase aguda más importante en humanos y en perros y su concentración es la que se eleva de forma más rápida en esta situación. La CRP ha sido detectada, tanto en enfermedades inmunomediadas como en enfermedades infecciosas en el perro, y aunque una elevación de esta no se considera específica de una patología, tanto la medición de las APPs negativas como las positivas mejorarían el diagnóstico de este tipo de enfermedades. Esto hace que la medición de las APPs se haya evaluado para el diagnóstico de la SRMA, ya que constituyen una buena herramienta a la hora de diagnosticar, manejar y establecer el pronóstico de enfermedades inflamatorias en personas (Bathen-Noethen et al., 2008; Lowrie et al., 2009a).

En 2008, Bathen-Noethen et al., llevaron a cabo un trabajo para la determinación de la utilidad de medir las APPs en suero y LCR para el diagnóstico de la SRMA. Para ello, midieron la

concentración de la CRP en el LCR y suero y de  $\alpha$ 2-macroglobulina (AMG) en plasma. En el estudio se incluyeron 133 animales con enfermedades neurológicas, de los cuales 36 presentaban SRMA, 14 meningoencefalitis de origen desconocido, 32 enfermedad del disco intervertebral, 26 neoplasias y 25 epilepsia idiopática. Así mismo, también se incluyeron 6 pacientes con sepsis y 8 sanos como control. Los niveles séricos de la CRP eran significativamente más elevados en aquellos animales que presentaban SRMA y sepsis, con respecto a las otras enfermedades. De la misma manera, las concentraciones de CRP en LCR se encontraron más altas en animales con SRMA que en los pacientes con enfermedad del disco intervertebral, neoplasias o epilepsia idiopática en las que solo había un incremento leve de la CRP. En referencia a la concentración plasmática de AMG, no se detectaron diferencias significativas entre el resto de los grupos de enfermedades, por lo que no resulta útil para el diagnóstico de la SRMA.

Aunque los niveles séricos de CRP eran más elevados en la SRMA que en las otras enfermedades neurológicas, también estaban incrementados en animales con sepsis, de manera que no permite la distinción entre ambas patologías. Algo similar ocurría con la concentración de CRP en el LCR, donde los niveles se encontraban elevados tanto en pacientes con SRMA como en pacientes con neoplasias.

En otro trabajo, los investigadores valoraron la utilidad de la determinación de la concentración de APPs en suero y en LCR en tres estadios de la enfermedad: durante la presentación inicial, después de iniciar el tratamiento y en las recaídas. Las APPs analizadas fueron la CRP, el SAA, la Hp y la AGP. De todas ellas la CRP y el SAA se consideran factores precoces de respuesta a un proceso inflamatorio, mientras que la Hp y AGP responden más en fases avanzadas y crónicas de las patologías inflamatorias. De los nueve perros en los que midieron los valores de APPs en presentación inicial, tanto la CRP, el SAA, como la Hp se encontraron por encima del rango de referencia, mientras que la AGP se mostró más elevada en aquellos pacientes que presentaban un curso de la enfermedad más crónico (Lowrie et al., 2009a).

A pesar de que la medición de las APPs, como son la CRP y el SAA, a nivel de diagnóstico, no es suficiente como única prueba complementaria, sí que se ha demostrado que son una prueba de gran utilidad para la monitorización de la respuesta al tratamiento y para el diagnóstico de recaídas (Bathen-Noethen et al., 2008).

### **6.5.5 Otras pruebas diagnósticas**

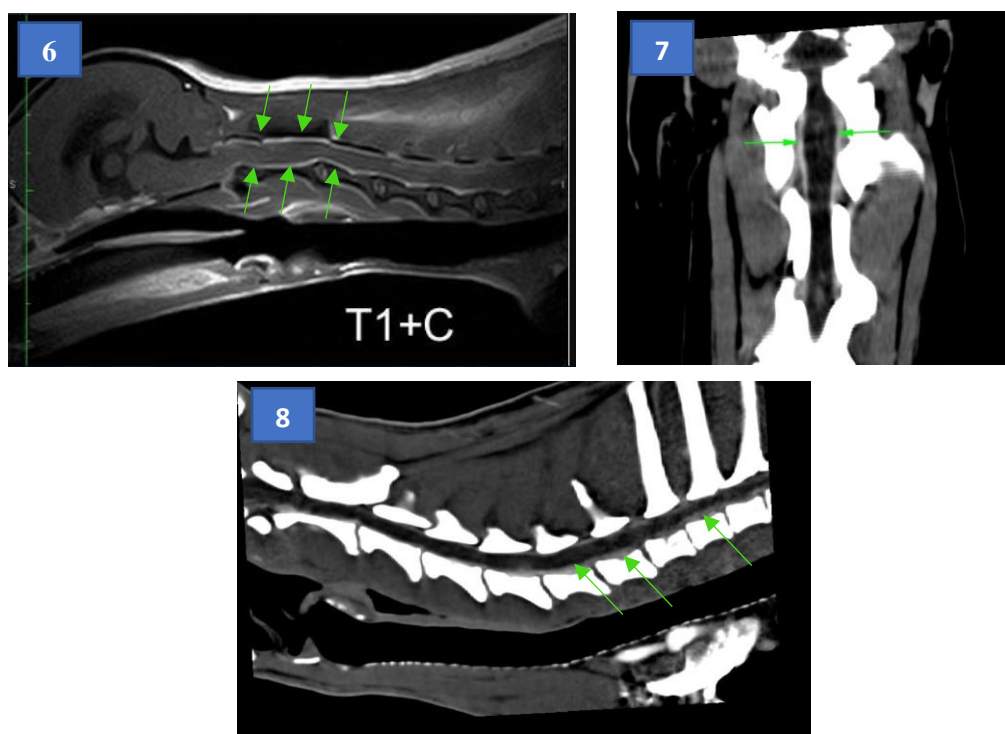
Debido a la ausencia de una técnica diagnóstica o biomarcador que permita confirmar el diagnóstico definitivo antemortem de la enfermedad, son muchos los ensayos y pruebas que se han realizado en los últimos años para mejorar la capacidad diagnóstica. Para ello, se han utilizado

para el descarte de la enfermedad muchas pruebas complementarias y se han empezado a plantear nuevos test, algunos poco convencionales, tales como: marcadores genéticos, detección de citoquinas, etc. En este apartado se describen algunas de las más usadas:

- **Diagnóstico por imagen:**

En la mayoría de los casos, la presencia de dolor cervical o de déficits neurológicos, lleva a la realización de diferentes pruebas de imagen para el descarte de otras patologías que cursan con dolor, entre las cuales destacan la radiografía, ecografía y tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) (Figuras 6,7,8).

Las radiografías realizadas a nivel de la columna vertebral cervical y torácica no demuestran ningún tipo de hallazgo remarcable (Tipold y Schatzberg, 2010; Rose y Harcourt-Brown, 2013; Lau et al., 2019; Spence et al., 2019), mientras que con la ecografía se han descrito, de forma ocasional, diferentes anomalías ecográficas inespecíficas como son un aumento de tamaño de los linfonodos abdominales y masas mediastínicas (Rose y Harcourt-Brown, 2013) y cambios ecocardiográficos tales como, derrame pericárdico y una mayor ecogenicidad y disminución del tamaño del ventrículo izquierdo durante la sístole (Spence et al., 2019).



**Figuras 6,7,8.** Imagen de RM en T1 postcontraste en la que se muestra la presencia de realce meníngeo a nivel de médula cervical en un corte sagital del encéfalo y médula espinal cervical en un perro con SRMA (6). Imágenes de TAC en corte dorsal (7) y sagital (8) postcontraste en las que se observa un aumento de contraste a nivel meníngeo en médula espinal cervical en un paciente con SRMA. *Imágenes cedidas por el departamento de Neurología del Hospital Clínico Veterinaria Rof Codina.*

La RM, considerada la prueba de referencia para evaluar lesiones que se localicen a nivel de SNC, se emplea para el descarte de otras patologías en el momento en el que hay una sospecha de SRMA. A pesar de ser la prueba de elección para ver cambios a nivel meníngeo (Figura 6), no se han visto cambios significativos más allá de un ligero aumento de contraste en las meninges, lo cual puede presentarse también en otras patologías como pueden ser isquemia o neoplasias (Tipold y Schatzberg, 2010; Andersen-Ranberg et al., 2021). Así mismo, también se han reportado cambios de aumento de contraste a nivel de columna cervical y de manera multifocal, así como a nivel de la musculatura paraespinal cervical (Lau et al., 2019). De esta forma, deben seguir realizándose avances en neuroimagen para poder llegar a un diagnóstico definitivo de la misma a través de la RM.

- **Urianálisis**

Otra de las pruebas que se han realizado para detectar la presencia de posibles desencadenantes o patógenos que pudieran ser causantes de la enfermedad ha sido el urianálisis, pero los resultados descritos hacen referencia a valores normales, exceptuado algunos casos con elevados valores de proteínas o de la ratio proteína:creatinina. Así mismo, tampoco se ha reportado la presencia de ningún tipo de microorganismo en las muestras recogidas de orina procedentes de perros con SRMA (Tipold y Jaggy, 1994; Rose y Harcourt-Brown, 2013).

- **Citoquinas**

Las citoquinas (interferones, interleucinas y quimioquinas), son moléculas proteicas mensajeras, encargadas de la comunicación y reclutamiento de células inmunes. En el caso de desórdenes de curso inflamatorio, se pueden observar diferentes cambios en los niveles de citoquinas como consecuencia de un cambio en la actividad inmunitaria, ya que son las encargadas del reclutamiento de leucocitos, en este caso de los neutrófilos, en los tejidos que se encuentran afectados (Andersen-Ranberg et al., 2021).

La neutrofilia es un hallazgo frecuente en los casos con SRMA y la quimiotaxis de los neutrófilos parece ser producida por diferentes tipos de quimioquinas. La IL-8 se ha visto involucrada en el reclutamiento y aumento de la producción de neutrófilos, pero su baja especificidad ha hecho que no se considere un marcador útil para el diagnóstico de la enfermedad (Andersen-Ranberg et al., 2021).

Así mismo, se han encontrado a nivel sérico y de LCR altas concentraciones de otras dos citoquinas como son la IL-6 y el TGF- $\beta$ , los cuales pueden estimular la producción de IgA en animales de laboratorio y en humanos, por lo que podrían jugar un importante papel en la elevada cantidad de IgA que se produce en la SRMA. También se ha considerado el VEGF como biomarcador al encontrarse incrementado a consecuencia de la arteritis sistémica presente en la

SRMA (Maiolini et al., 2013). A pesar de esto se trata de marcadores poco específicos que no permiten diferenciar la SRMA de otras enfermedades inflamatorias (Maiolini et al., 2013).

La IL-7, está implicada en desórdenes autoinmunes y, como citoquina que produce el reclutamiento de neutrófilos, también se ha encontrado incrementada a nivel sérico y del LCR, corroborando la presencia de posibles mecanismos autoinmunes en el desarrollo de la enfermedad, pero no siendo útil para el diagnóstico ya que aparece elevada en otras patologías inflamatorias (Freundt-Revilla et al., 2017).

- **Células inmunitarias**

La función y comportamiento realizados por diferentes marcadores de células inmunitarias relacionadas con la SRMA, ha llevado al estudio de sus diferentes mecanismos de acción y de la posibilidad de que se pueda desarrollar un marcador diagnóstico de la enfermedad a partir de ellas (Andersen-Ranberg et al., 2021).

Uno de los factores que se ha estudiado ha sido el CD40L, el cual se midió, tanto en LCR como en suero, en la forma aguda y crónica de la enfermedad, viendo un incremento del mismo en el LCR de los que presentaban la forma aguda, pero no a nivel sérico (Freundt-Revilla et al., 2017).

Así mismo, también se ha detectado un incremento en el valor del CD11a, expresado a nivel de los neutrófilos presentes en el LCR de animales con SRMA, pudiendo explicar la pleocitosis presente en la misma. Otra de las opciones a valorar son los receptores de tipo toll, que se encuentran expresados a nivel de células polimorfonucleares, como biomarcadores, pues han demostrado su utilidad para el diagnóstico de neoplasias y otras enfermedades de tipo inmunológico. Sin embargo, aún no existen trabajos que hayan documentado su eficacia como marcador para el diagnóstico temprano en ninguno de los casos (Andersen-Ranberg et al., 2021).

- **Otras pruebas diagnósticas**

Dentro de este apartado se incluyen aquellos métodos menos convencionales que se han evaluado para el diagnóstico de la SRMA.

A pesar de la gran predisposición racial presente en la SRMA, no existe actualmente ningún test genético en parte porque hasta hoy se han llevado a cabo muy pocas investigaciones relacionadas con factores genéticos. En uno de ellos, se comparó una región del complejo mayor de histocompatibilidad II para ver la posible existencia de una relación entre los genes de dicho complejo y los de la SRMA, pero no se observó ninguna conexión (Anfinsen et al., 2008).

La sospecha de que existiese algún factor desencadenante de la enfermedad de tipo neoplásico o infeccioso ha hecho que se lleven a cabo investigaciones en los que se utilizaron las pruebas recomendadas para un diagnóstico definitivo de enfermedades como la anemia hemolítica

inmunomediada, tales como son la detección de *Toxoplasma*, *Neospora*, *Rickettsia*, *Anaplasma*, *Bartonella* y *Borrelia* entre otros, sin encontrar resultados positivos en ninguno de los casos (Rose y Harcourt-Brown, 2013).

Otros de los factores que empiezan a estudiarse han sido las proteínas de shock térmico 70 KDa, el sistema endocannabinoide y los microRNA (Andersen-Ranberg et al., 2021), siendo todavía proyectos prematuros sobre las enfermedades inflamatorias no infecciosas que afectan al SNC de perros y que pueden dar en un futuro lugar a herramientas para conseguir un diagnóstico precoz y definitivo.

## 6.6 Tratamiento

La falta de conocimiento acerca de la etiopatogenia de la SRMA, así como la sospecha de que esta sea resultado de una respuesta inmunomediada producida a nivel de SNC, ha hecho que se realicen diferentes protocolos terapéuticos, basados en el empleo de glucocorticoides, para la resolución de la sintomatología clínica de la enfermedad y del alcance de un buen pronóstico y calidad de vida durante y tras la terapia.

Los fármacos utilizados por excelencia en el tratamiento de la SRMA son los glucocorticoides, de los cuales se conoce su efecto inmunosupresor y antiinflamatorio a nivel de SNC, mediando la entrada de células inflamatorias a nivel de barrera hematoencefálica (BHE) y reduciendo la producción de citoquinas pro-inflamatorias. Además del efecto inmunosupresor y antiinflamatorio, también presentan a nivel de SNC una función antiedema y citotóxica frente a neoplasias cerebrales, lo que hace que sean unos fármacos muy utilizados en patologías neurológicas (Jeffery, 2014).

De esta forma, los glucocorticoides son considerados de gran utilidad en el tratamiento de la SRMA, proponiéndose como posible mecanismo para la resolución del cuadro clínico, la inhibición de las citoquinas, la reducción de la producción de prostaglandinas y leucotrienos, el bloqueo de la entrada de células inflamatorias a través de la BHE y la disminución del daño tisular en los tejidos más afectados (Cizinauskas et al., 2000).

Se han sugerido diferentes protocolos y fármacos para el tratamiento de la enfermedad, pero los fármacos utilizados, así como las dosis y la duración de los mismos son aún controvertidos (Cizinauskas et al., 2000).

La utilización de glucocorticoides, como es la prednisolona, a dosis inmunosupresoras y, posteriormente, antiinflamatorias durante períodos prolongados de tratamiento puede dar lugar a la mejora de la sintomatología de la enfermedad y a la resolución de la misma. Sin embargo,

debido a los efectos secundarios que puede causar el empleo de altas dosis de glucocorticoides durante períodos prolongados, se han empezado a desarrollar nuevas modalidades terapéuticas que incluyen la administración de otros fármacos inmunosupresores como la azatioprina o el arabinósido de citosina (CA) (Cizinauskas et al., 2000; Günther et al., 2020; Giraud et al., 2021)

Además, la existencia de recaídas en los pacientes que están en este tipo de tratamiento con glucocorticoides es una cuestión aún muy controvertida haciendo que actualmente aún se encuentre en vías de investigación el tratamiento más eficaz frente a la SRMA y las recaídas derivadas de la misma, tanto en el momento en el que se realiza la terapia como tras la finalización de la misma (Biedermann et al., 2016).

### **6.6.1 Protocolos y fármacos utilizados**

La remisión de la sintomatología presente en los casos de SRMA y la resolución de la enfermedad, se consiguió en diferentes estudios realizados, en los cuales se utilizaba una terapia con glucocorticoides a largo plazo, durante un período mínimo de 6 meses, en la que se redujo progresivamente la dosis (Tipold y Jaggy, 1994; Cizinauskas et al., 2000 ; Lowrie et al., 2009b).

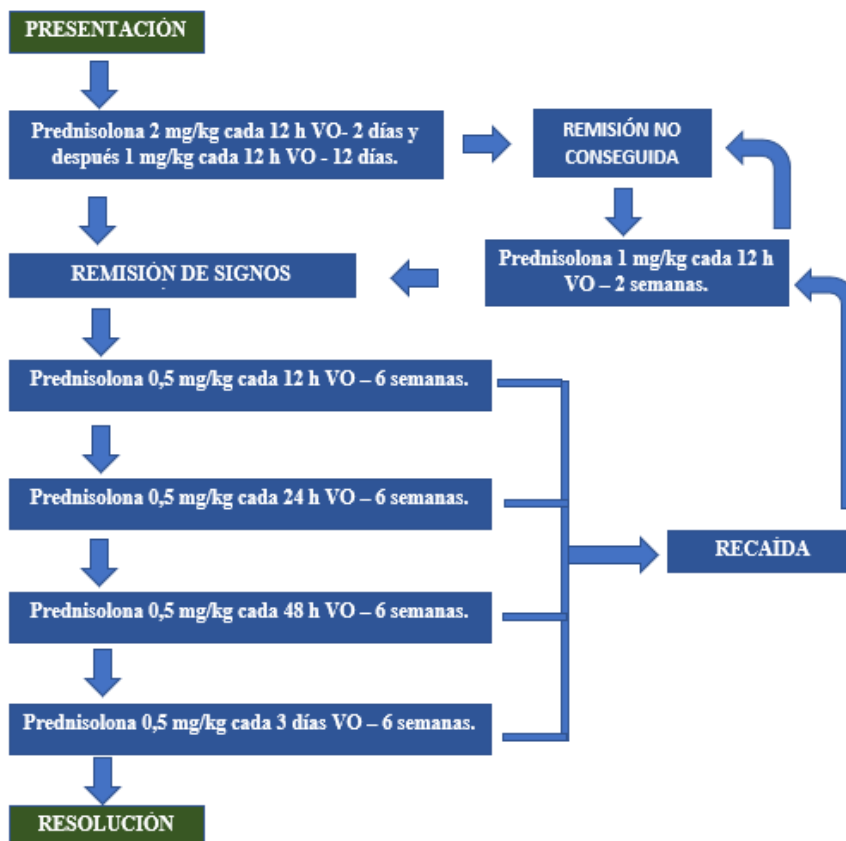
Los fármacos utilizados en los tratamientos a largo plazo son la prednisolona o la prednisona, mediante el empleo de dosis inmunosupresoras al inicio del tratamiento y que tras su reducción continúan mostrando un efecto antiinflamatorio de soporte que se mantiene hasta la remisión de la sintomatología (Tipold y Jaggy, 1994; Cizinauskas et al., 2000).

En un estudio realizado por Tipold y Jaggy (1994), 20 de los 32 perros fueron sometidos a un protocolo de tratamiento en el cual se utilizó una dosis inicial de 4 mg/kg/día de prednisolona durante dos días. Tras este período, la dosis se redujo a 2 mg/kg/día y esta se mantuvo durante 2 semanas. A continuación, la dosis fue reducida a la mitad (1 mg/kg/día) otras dos semanas más, tras las cuales los animales acudieron a revisión para la realización de una extracción de LCR, un perfil sanguíneo y un electroencefalograma. Estas revisiones se realizaron cada mes, de tal forma que cuando el análisis del LCR no mostrase anomalías y no existieran signos clínicos, la dosis se reduciría a 0,5 mg/kg en días alternos. Por el contrario, en el caso de que los signos continuaran o hubiera pleocitosis en el LCR, se mantendría la misma dosis estipulada. El periodo mínimo de tratamiento fue de 6 meses y, tras este tiempo, los animales que presentaron un LCR normal y remisión de la sintomatología clínica, pararon el tratamiento, mientras que los que no cumplieran estos criterios, continuaron con tratamiento hasta la resolución de los signos clínicos.

Cizinauskas et al. (2000) usaron el mismo protocolo descrito por Tipold y Jaggy (1994) en 9 perros, con la diferencia de que en el momento en el que la dosis alcanzaba el 1 mg/kg/día, los animales acudían a consulta un mes más tarde, en la cual se llevaba a cabo un examen clínico,

una hematología, una bioquímica y un análisis de LCR. En el momento en el que los animales presentaban unos valores normales en las pruebas, la dosis de prednisolona se rebajaba a 0,5 mg/kg días alternos. Por el contrario, en los pacientes en los que persistía la pleocitosis, se mantenía la dosis de 1 mg/kg/día los siguientes 4 meses, hasta que tras dos revisiones se obtuvieran resultados normales. Además, en este trabajo, dos de los perros se trataron con meloxicam a 0,1 mg/kg una vez al día y, uno de ellos, después de recaer empezó terapia con prednisolona, mientras que el otro se recuperó únicamente con meloxicam. Estos casos demostraron la posible utilidad de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en pacientes que no presenten signos muy severos de la forma aguda de la enfermedad, así como un recuento celular en LCR por debajo de 200 cel/ $\mu$ l, pudiendo resultar suficientes para el control de la enfermedad, siempre manteniendo una estricta monitorización del perro (Tipold y Schatzberg, 2010).

Tras el establecimiento de estos dos protocolos con dosis similares, Lowrie et al. (2009b), realizaron un estudio prospectivo en el que describen una pauta de tratamiento detallada para el manejo de la enfermedad, así como para las recaídas, que se presenta en la figura 9:



**Figura 9.** Esquema de tratamiento para pacientes caninos con SRMA empezando con una dosis inmunosupresora de prednisolona. (Modificado de Lowrie et al. 2009b).

Los protocolos elaborados con prednisolona han sido utilizados en diferentes investigaciones con las dosis descritas o realizando adaptaciones en las mismas. Aunque estos han mostrado una elevada eficacia, la aparición de recaídas, así como los efectos secundarios derivados de su uso durante períodos de tratamiento prolongado, ha dado lugar a que se hayan desarrollado nuevos protocolos que combinan glucocorticoides con otros fármacos inmunosupresores (Lowrie et al., 2009b; Biedermann et al., 2016; Lau et al., 2019).

Uno de los pocos trabajos que reportan un nuevo protocolo para el manejo de la SRMA en el momento de la presentación inicial (Giraud et al., 2021), describe el uso de la prednisolona combinada con azatioprina, un análogo de la purina que se utiliza a modo de fármaco inmunosupresor tanto en medicina humana como veterinaria. El empleo de la azatioprina ha sido descrito en muchas enfermedades inmunomediadas que afectan al perro, tales como la anemia hemolítica, la trombocitopenia inmunomediada, la poliartritis, la MOD o la miastenia gravis adquirida. El protocolo se inicia con una inyección de dexametasona a 0,2 mg/kg intravenoso en el día de la presentación de los signos, seguida de prednisolona oral a una dosis media inicial de 1,6 mg/kg/día durante 3-5 días, que se reduce a la mitad las 2 semanas siguientes y que se vuelve a reducir a la mitad las 4 semanas siguientes, combinada con azatioprina (2 mg/kg/día) durante un mes y después en días alternos durante dos meses. Tras el cumplimiento de las dosis pautadas de prednisolona, esta se irá reduciendo progresivamente según el estado del animal. Además, a diferencia del resto de protocolos, junto con la adición de un nuevo fármaco, se realiza una reducción en el tiempo de tratamiento y la dosis, con el objetivo de disminuir los efectos secundarios de los corticoides. Aunque la azatioprina combinada con glucocorticoides parece ser una nueva propuesta eficaz en el tratamiento de la SRMA, se ha observado un mayor número de recaídas en pacientes que utilizan este protocolo frente a la monoterapia con prednisolona, lo que supone una limitación a la hora de iniciar un protocolo terapéutico en el momento de la presentación (Hilpert et al., 2020).

Además de las pautas que se han descrito anteriormente, no existe ningún artículo en el que se especifiquen nuevos tratamientos y fármacos que podrían ser utilizados en el momento de la presentación de la sintomatología. Sí que se ha reseñado el uso de fármacos como el meloxicam, el micofenolato de mofetilo o el arabinósido de citosina en el caso de animales que presentan recaídas, pero no como tratamiento inicial de la enfermedad (Cizinauskas et al., 2000, Lau et al., 2019; Günther et al., 2020). También se han reportado casos aislados en los que se han utilizado fármacos como la ciclosporina y la leflunomida sin una evidencia científica que demuestre su eficacia (Lau et al., 2019).

## **6.6.2 Efectos secundarios durante el tratamiento y pronóstico**

A pesar de que el tratamiento con glucocorticoides ha demostrado ser una de las alternativas más eficaces para conseguir una remisión y resolución de la sintomatología en los casos de SRMA, su utilización puede dar lugar a la aparición de efectos secundarios, así como alteraciones bioquímicas y hematológicas que pueden llegar a alterar la calidad de vida de los animales que están siendo tratados.

Los efectos secundarios causados por el uso de glucocorticoides, de manera prolongada y a altas dosis, son bien conocidos, pudiendo llevar a la aparición de complicaciones serias que pueden poner en riesgo la calidad de vida y supervivencia de los animales. Entre otros efectos secundarios con esta terapia tenemos: problemas de tipo cardiovascular, endocrino, cutáneo, reproductivo o gastrointestinal (Cizinauskas et al., 2000).

Los principales efectos secundarios que se han reportado con la utilización de glucocorticoides en animales con SRMA incluyen: poliuria, polidipsia, polifagia, obesidad, apatía y jadeo. Otros de los efectos secundarios que se describen con menos frecuencia son: vómitos, diarrea, alopecia, hiperpigmentación, hepatomegalia, infección del tracto urinario, dermatitis y nerviosismo (Tipold y Jaggy, 1994; Cizinauskas et al., 2000 ; Lowrie et al., 2009b; Lau et al., 2019). Hay que tener en cuenta que el aumento de la dosis de prednisolona es directamente proporcional a la cantidad de efectos secundarios reportados (Lau et al., 2019).

Además, han sido descritas diferentes alteraciones a nivel bioquímico durante el tratamiento de la enfermedad con estos fármacos, entre ellas: niveles de colesterol, FA y ALT moderadamente elevados que volvían a valores normales cuando se procedía a la retirada del mismo (Cizinauskas et al., 2000; Bathen-Noethen et al., 2008; Giraud et al., 2021).

En el estudio en el que se utilizó la combinación de prednisolona y azatioprina (Giraud et al., 2021), los efectos secundarios observados fueron similares a los obtenidos en el caso de la monoterapia con prednisolona, poniendo en evidencia que los efectos secundarios observados en pacientes con SRMA se deben a los glucocorticoides. De esta forma, este protocolo de 3 meses, en el cual se reduce la dosis y el tiempo de administración de la prednisolona, permitiría reducir la exposición a los efectos secundarios derivados del tratamiento al reducir la duración del mismo (Giraud et al., 2021).

Así mismo, otra problemática que ha sido atribuida al uso de estos medicamentos es la aparición de recaídas, las cuales pueden aparecer durante el tratamiento, en el momento en que empieza a reducirse la dosis, o meses después de haber finalizado el tratamiento, desconociéndose cuál es el origen de las mismas y su relación con la terapia (Biedermann et al., 2016; Günther et al., 2020).

## **Pronóstico**

A pesar de las dificultades y efectos secundarios que puede acarrear el tratamiento prolongado con glucocorticoides, por lo general, los animales que presentan SRMA tienen un pronóstico favorable, pudiendo alcanzar la resolución total de la sintomatología y la curación de la enfermedad. Esto sucede, especialmente, en aquellos pacientes que son tratados de manera precoz con terapia inmunosupresora y antiinflamatoria y que presentan la forma aguda de la enfermedad (Tipold y Schatzberg, 2010).

Por el contrario, aquellos animales que no han recibido tratamiento de manera rápida y eficaz presentan con más frecuencia recaídas, reportándose en algunos de los casos, más de cuatro recaídas durante o tras el tratamiento de la enfermedad (Tipold y Schatzberg, 2010; Biedermann et al., 2016).

### **6.6.3 Parámetros para monitorizar el tratamiento**

A la vez que se realizaban los protocolos terapéuticos en los diferentes estudios, también se efectuó un seguimiento de diferentes parámetros que pudieran ser de utilidad para llevar a cabo una monitorización de la respuesta al mismo, con el objetivo de llegar a establecer el momento en el que se debe reducir o retirar la terapia o a obtener valores de ausencia de enfermedad en los animales tratados.

Algunos de los indicadores que se han empleado en la monitorización del tratamiento han sido entre otros: la remisión de síntomas, los parámetros hematológicos y bioquímicos, el análisis de LCR, la concentración de IgA en suero y LCR y los niveles de las APPs (principalmente, CRP).

A pesar de que los valores hematológicos y bioquímicos pueden ayudar a predecir el momento en el que se produce la remisión de la enfermedad, se trata de valores poco específicos para corroborar el control de la SRMA y, en ocasiones, pueden encontrarse todavía por encima de los rangos de normalidad en el momento de la remisión de la sintomatología, al igual que en el caso de las IgA, las cuales se encuentran por encima del rango de normalidad en el momento de la resolución y finalización del tratamiento.

Tras el comienzo de la terapia con glucocorticoides, se produce una mejoría de la sintomatología de entre días y semanas (Lowrie et al., 2009b). En cuanto a los valores hematológicos y bioquímicos, incluso tras dos semanas de tratamiento se ha visto que aún puede persistir la leucocitosis con desviación hacia la izquierda típica de la presentación, así como la hipoalbuminemia y resto de alteraciones similares, pero en el momento en que se lleva a cabo la retirada del tratamiento (media de 6 meses), todos los valores se encuentran en límites normales.

En el caso de las proteínas séricas, estas también vuelven a rangos fisiológicos tras la resolución de la enfermedad (Cizinauskas et al., 2000; Lowrie et al., 2009b).

En lo relativo al LCR, la pleocitosis disminuye a medida en que se administra el tratamiento, observándose valores de normalidad tras un período de dos semanas de la terapia con glucocorticoides y se mantiene dentro de los rangos fisiológicos tras la finalización del tratamiento en los animales que superan la enfermedad. De esta forma, el análisis de LCR podría establecerse como un posible marcador de momento de remisión de la enfermedad (Cizinauskas et al., 2000; Lowrie et al., 2009b).

En el caso de las IgA, se han medido sus niveles en suero y en LCR, tras dos semanas después de haber iniciado la terapia (remisión) y a las 4 semanas tras haber finalizado el tratamiento (resolución). Tanto los niveles en el LCR como en el suero se mantienen elevados en los dos momentos de su determinación, aunque en la fase de resolución los valores eran significativamente más bajos que en el momento de la presentación (Lowrie et al., 2009a).

En este sentido, Maiolini et al., (2012a), midieron las concentraciones de IgA en suero y LCR en 311 animales con SRMA de los cuales 145 no habían recibido tratamiento, 70 habían recibido tratamiento prolongado con prednisolona y no presentaban sintomatología en el momento de la recogida de muestras y 12 habían presentado recaídas. Los autores observaron que los niveles de IgA disminuían con el tratamiento, pero se encontraban por encima del rango de normalidad. Por lo tanto, los niveles de IgA no son un parámetro de gran utilidad tanto para la monitorización como para indicar el momento de finalización de la terapia en pacientes con SRMA, ya que persisten elevados en los animales que se han recuperado con la medicación.

Otro de los marcadores que se han utilizado para llevar a cabo un seguimiento de la eficacia y progreso del tratamiento, son las APPs (sobre todo la CRP). La medición de la CRP ha sido utilizada con éxito en la monitorización del tratamiento de diferentes enfermedades inflamatorias, tanto a nivel de medicina humana como veterinaria, encontrándose una disminución de la misma desde el momento del diagnóstico hasta pasado un tiempo desde la iniciación del tratamiento (Bathen-Noethen et al., 2008).

Diferentes estudios han evaluado el papel de la CRP en la monitorización de la respuesta al tratamiento en perros con SRMA. Así, Bathen-Noethen et al. (2008) midieron la CRP, tanto en suero como en LCR, en perros con SRMA en el momento del diagnóstico y durante el tratamiento, comprobando que sus valores disminuían significativamente durante el tratamiento y esta reducción se correlacionaba con los cambios en el LCR, donde se observaba un descenso en el recuento de células nucleadas. En el trabajo de Lowrie et al. (2009a) analizaron las concentraciones de APPs (CRP, SAA, AGP y Hp) en suero y en LCR en tres estadios de la enfermedad: diagnóstico, después de iniciar el tratamiento y en las recaídas. Tras dos semanas de

terapia, apreciaron un descenso significativo en las concentraciones de CRP, SAA y AGP, mientras que la concentración de Hp se mantenía ligeramente elevada, ya que esta puede aumentar como consecuencia de una inducción por la terapia con glucocorticoides. De la misma forma, el descenso en los niveles séricos de CRP y SAA, fue significativamente mayor que el encontrado en las muestras de LCR, por lo que la medición de las APPs en el suero presenta una mayor utilidad para la monitorización de la respuesta al tratamiento que en el LCR (Lowrie et al., 2009a).

Otros de los parámetros que se han evaluado son la medición de la IL-6 en LCR y en suero, siendo sus niveles más bajos tras la terapia con glucocorticoides (Andersen-Ranberg et al., 2021). Sin embargo, este marcador se mide a nivel experimental, pero no se está empleando en la clínica diaria. Otra molécula que se ha estudiado es el CD40L, el cual también se ha encontrado en valores muy bajos en animales tratados con terapia con corticoides, por lo que potencialmente podría ser un buen parámetro para la monitorización del tratamiento. Sin embargo, al igual que la IL-6, su determinación no es sencilla y no se emplea en la clínica diaria (Freundt-Revilla et al., 2017).

De esta forma, tanto el recuento del número total de células nucleadas a nivel de LCR como la medición de las APPs, constituirían los mejores marcadores para la monitorización del tratamiento, y dado que la primera hace referencia a una técnica invasiva que requiere de anestesia y tiene riesgos para el paciente, se podría considerar que la medición de las APPs a nivel sérico constituye a día de hoy la herramienta más eficaz para llevar a cabo el seguimiento de los pacientes en tratamiento de la SRMA.

#### **6.6.4 Comparativa de los diferentes estudios y protocolos**

Aunque han sido publicados trabajos con diferentes alternativas y protocolos terapéuticos en los que se ha evaluado la eficacia tanto de los fármacos utilizados como de la presencia de efectos secundarios o recaídas presentes durante la realización de los mismos (Tabla 2), estos trabajos presentan limitaciones, ya que la mayoría son estudios observacionales en los que se incluyen series de casos con un bajo número de animales controlados, por lo que el nivel de evidencia científica que se consigue con estos no es el idóneo para poder establecer un tratamiento de elección (Lawn, 2019). Esto se debe a que no se pueden hacer estudios de doble ciego con un grupo control porque no se puede dejar a los animales enfermos sin tratamiento.

En la tabla 2 se recogen los datos de los estudios en los que se ha evaluado la eficacia del tratamiento de la SRMA, incluyendo su grado de evidencia:

Estudio	Tipo de Estudio	Nivel de diseño del estudio	Número de casos (n)	Fármacos utilizados	Duración tratamiento	Seguimiento tras final tratamiento	Resultados
<b>Tipold y Jaggy, (1994)</b>	Observacional, prospectivo, serie de casos.	IVa	20	Prednisolona	Mínimo de 6 meses	48 meses	<b>12/20 animales remisión total</b> en 6 meses y sin signos tras 4 años en observación. 2/20 en tratamiento en el momento de publicación del artículo con mejora de la sintomatología. <b>3/20 recaídas</b> tras tratamiento. 2/20 se desconoce su estado. 1/20 eutanasiado.
<b>Cizinauskas et al., (2000)</b>	Observacional, retrospectivo, serie de casos.	IVb	9	Prednisolona, Meloxicam (n=2), Micofenolato de mofetilo (n=1)	4 a 20 meses	8-34 meses	<b>4/9 consiguieron la remisión total</b> , de los cuales 3 fueron tratados con corticoides, y uno tratado con meloxicam. <b>4/9 sufrieron recaídas</b> durante el tratamiento. 1/9 eutanasiado.
<b>Lowrie et al., (2009b)</b>	Observacional prospectivo, serie de casos.	IVa	20	Prednisolona	Mínimo de 6 meses	6 meses	<b>20/20 consiguieron remisión total</b> tras 6 meses de tratamiento. 4/20 se sospechó de recaídas y tras volver a empezar tratamiento a la dosis estipulada alcanzaron la remisión.
<b>Günther et al., (2020),</b>	Observacional, retrospectivo, serie de casos	IVb	12	Prednisolona, Arabinósido de citosina	10 meses	27 meses	<b>10/12 remisión total</b> , de los cuales uno tuvo una recaída previa a la resolución por una reducción anticipada del protocolo con CA. 1/12 Se desconoce su estado. 1/12 eutanasiado por carcinoma alveolar dos años después de finalizar el tratamiento.
<b>Giraud et al., (2021)</b>	Observacional, retrospectivo, serie de casos	IVb	26	Prednisolona, Azatioprina	3 meses	37 meses	<b>21/26 remisión total</b> <b>5/26 recaídas</b> , de los cuales 3 recayeron una vez y 2 de ellos 2 y 3 veces antes de alcanzar la remisión total.

**Tabla 2.** Comparación de los diferentes estudios y protocolos terapéuticos descritos para la SRMA.

En base a lo expuesto anteriormente, el estudio realizado por Lowrie et al., (2009b), es el que tiene un mayor grado de evidencia por las siguientes razones:

- Se trata de un estudio prospectivo, junto con el elaborado por Tipold y Jaggy (1994) a diferencia del resto de estudios publicados que son de carácter retrospectivo.
- Presenta un diseño detallado del posible plan terapéutico a seguir en los casos de animales que se encuentren tanto en el momento de la presentación inicial de la enfermedad como en el padecimiento de recaídas (Figura 9).
- Todos los animales del estudio (n=20) alcanzaron con este protocolo la resolución total de la enfermedad a diferencia del resto de artículos publicados.

A pesar de esto, el nivel de evidencia científica presente en todos los artículos existentes hasta el momento relacionados con el tratamiento de la SRMA es bajo, haciendo que sea de vital importancia poder desarrollar estudios que presenten mayores niveles de evidencia, multicéntricos, de tipo prospectivo, comparando distintos fármacos y que incorporen un mayor número de animales

## **6.7 Recaídas**

A pesar de que la SRMA presenta por lo general un buen pronóstico tras la administración de la terapia con glucocorticoides, esta puede resultar, en algunas ocasiones, en una remisión parcial, dando lugar a la presencia de recaídas. Se define una recaída como la aparición de signos clínicos similares a los mostrados en el momento inicial del diagnóstico, durante o después de finalizar el protocolo estándar de tratamiento (Lowrie et al., 2009b).

Las recaídas suelen producirse cuando se ha llegado al final del tratamiento o, durante el mismo, cuando empieza a reducirse progresivamente la dosis de prednisolona (Biedermann et al., 2016).

El origen de las recaídas es todavía incierto, pero se estima que estas podrían ser el resultado de una inadecuada dosificación de los fármacos o una insuficiente duración durante el tratamiento. También se cree que estas puedan darse como consecuencia del retraso en la administración de una terapia adecuada (Biedermann et al., 2016; Günther et al., 2020).

### **Epidemiología**

Aproximadamente 1/3 de los perros que padecen la enfermedad presentan recaídas, por lo que estas suponen una gran preocupación a la hora de realizar el seguimiento de estos animales, durante y tras la terapia (Biedermann et al., 2016).

Biedermann et al., (2016) reportaron en un grupo de 74 perros con SRMA, tratados con el mismo protocolo, una incidencia de recaídas del 32,4 % dentro de los cuales el 62,5% presentó una única recaída, un 25% dos, el 8,3% tres y el 4,2% cuatro. Así mismo, Bathen-Noethen et al., (2008) documentaron un 16% de recaídas en un grupo de 36 animales con SRMA, mientras que Lau et al., (2019), reporta en un conjunto de 61 animales un porcentaje de recaídas del 47,5%.

Aunque las recaídas pueden surgir en cualquier raza de perro, se ha visto que existe cierta predisposición en algunas razas como son el Boyero de Berna y el Beagle (Biedermann et al., 2016; Hilpert et al., 2020). Además, al contrario de lo que sucede en el momento de la presentación de la enfermedad, las hembras presentan una mayor prevalencia de recaídas que los machos (Hilpert et al., 2020).

Por otro lado, la edad también parece ser un factor de riesgo, y los perros que presentan signos de SRMA por primera vez a edades más tempranas, muestran una mayor tasa de recaídas, siendo, los 18,5 meses (rango: 12-29 meses), la edad media en la que se produce la primera recidiva (Hilpert et al., 2020; Günther et al., 2020).

### **Signos clínicos**

Los signos clínicos que se observan en el momento de las recaídas son los típicamente presentes en la forma aguda, destacando la apatía, dolor cervical, hipertermia y anorexia. Así mismo, hay que destacar que en animales que presentan recidivas no suelen ser observados déficits neurológicos (Lowrie et al., 2009b; Günther et al., 2020).

### **Pruebas diagnósticas**

Las pruebas diagnósticas utilizadas en las recaídas son las mismas que en el caso de la presentación de la enfermedad. En el caso de la hematología y bioquímica se han reportado valores similares a los encontrados en el momento de la presentación de la forma aguda, destacando la leucocitosis con desviación a la izquierda (Günther et al., 2020). Por el contrario, se ha visto que en las recaídas muchos perros muestran concentraciones de proteínas, en suero y LCR, en el rango de normalidad (Lowrie et al., 2009b).

Aunque se ha descrito la presencia de pleocitosis neutrofílica en el LCR (Lowrie et al., 2009b; Günther et al., 2020), en un estudio realizado por Lowrie et al., (2009a), se observó que de los animales que presentaban recaídas (n=7), todos excepto uno, mostraban valores normales en las citologías del LCR, lo cual limita la utilidad de esta prueba ante una sospecha de recaída, pudiendo dar lugar a la presencia de falsos negativos.

En cuanto a las IgA, tanto sérica como en LCR, los valores se sitúan por encima de los rangos de referencia en los animales que presentan recaídas (Lowrie et al., 2009b; Maiolini et al., 2012a).

En relación con la concentración de APPs (CRP, SAA, AGP y Hp) en suero y LCR se ha reportado que la CRP y SAA séricas estaban muy incrementadas durante las recaídas desde estadíos muy tempranos de las mismas, lo que las convierte en una de las herramientas de diagnóstico precoz de una recaída de la SRMA (Lowrie et al., 2009a).

Por lo tanto, la medición de las APPs resulta muy útil para el diagnóstico de recaídas, aunque tienen que ser descartadas otras enfermedades inflamatorias para evitar falsos positivos. También hay que señalar que, aunque son una prueba eficaz para el diagnóstico, no permiten predecir cuándo se puede producir una recaída (Bathen-Noethen et al., 2008).

Dentro de las nuevas pruebas que están en desarrollo para el diagnóstico de la enfermedad, se ha visto que el factor CD40L, también se incrementa en las recaídas (Freundt-Revilla et al., 2017).

### **Tratamiento**

La información sobre la terapia de elección en una recaída es muy limitada y suele consistir en ajustes en las dosis de glucocorticoides, así como cambios en la duración del tratamiento o la combinación de los mismos con otro tipo de fármacos inmunosupresores como la azatioprina o el micofenolato de mofetilo (Günther et al., 2020).

La media de tiempo desde la finalización del tratamiento hasta que se produce una recaída es de unos 28 días (rango de 0 a 558 días), mientras que el tiempo medio en el que se produce una recaída en el momento en que se reduce paulatinamente la dosis de glucocorticoide se sitúa en 8 días (rango de 0 a 558 días) (Biedermann et al., 2016).

En el estudio de Cizinauskas et al., (2000), los perros que presentaron recaídas durante el tratamiento continuaron tomando una dosis de 1 mg/kg/día de prednisolona y, en aquellos casos graves, que recaían de manera frecuente se añadió otro fármaco inmunosupresor como el micofenolato de mofetilo, con una dosis inicial de 20 mg/kg cada dos días y luego alternando con prednisolona, cuya administración se fue reduciendo cada 3 días, posteriormente cada semana hasta su retirada en caso de que las pruebas mostrasen valores normales. Así mismo, Lowrie et al. (2009b) fueron los primeros en plantear un protocolo con prednisolona para la resolución de recaídas expuesto en la Figura 9, con el cual consiguieron la resolución de la enfermedad en 4 de los casos que se sospechaba de recaídas.

La azatioprina también ha sido utilizada en el caso de recaídas, aunque el protocolo con esta no se encuentre descrito propiamente para este tipo de episodios, recomendándose como segunda opción en el caso de que fracase el protocolo con prednisolona descrito anteriormente (Hilpert et al., 2020; Giraud et al., 2021). Hilpert et al., (2020), reportan que, aunque la combinación de azatioprina y prednisolona puede ser utilizada en casos refractarios, esta da lugar a un mayor número de recaídas que la monoterapia con prednisolona.

Günther et al., (2020), utilizaron un protocolo para recaídas en el que se analizaba el empleo de las dosis de prednisolona descritas por Cizinauskas et al., (2000), junto con la administración de arabinósido de citosina (CA), un antimetabolito análogo de la pirimidina que se ha utilizado en el tratamiento de la MOD. En este estudio, 12 perros con recaídas fueron tratados con prednisolona y con inyecciones, a nivel subcutáneo o mediante infusión intravenosa, de arabinósido de citosina. Los autores realizaron una media de 12 administraciones con CA durante un período de 10 meses. Todos los animales tratados con esta combinación mostraron una remisión de la sintomatología tras la primera administración de CA durante las tres primeras semanas, alcanzando la curación de la enfermedad en 10/12 animales tras finalizar el tratamiento. Uno de los pacientes volvió a recaer y se continuó una terapia con prednisolona y azatioprina y otro fue eutanasiado por el desarrollo de un carcinoma alveolar 24 meses después de terminar el tratamiento.

Aunque el origen y el protocolo de tratamiento de las recaídas sigue siendo a día de hoy una gran incógnita, se ha visto que muchos de los perros, a los que se les aplica algunas de las pautas terapéuticas descritas, alcanzan la remisión total de la sintomatología, mientras que otros continúan siendo refractarios al tratamiento, haciendo que resulte muy complicado establecer una terapia que pueda lograr la curación e, incluso, teniendo que llegar a plantear un tratamiento de por vida con glucocorticoides en estos animales.

# 7. Conclusiones

Tras la realización de este trabajo de revisión bibliográfica, hemos podido obtener las siguientes conclusiones:

- La meningitis arteritis que responde a esteroides es una enfermedad inflamatoria, de causa desconocida, con un posible origen inmunomediado que se presenta principalmente en perros machos, jóvenes de razas medianas-grandes. El mayor desafío de esta patología es completar el conocimiento de la etiopatogenia de la misma, lo que permitiría dar solución a las mayores limitaciones que son el diagnóstico definitivo antemorten, la elección del protocolo terapéutico adecuado y evitar la aparición de recaídas.
- Aunque es una técnica invasiva y que requiere anestesia general, el análisis del LCR es la prueba de elección para el diagnóstico antemorten de la SRMA. Sin embargo, hay que tener en cuenta la presencia de falsos negativos sobre todo en cuadros crónicos, en pacientes tratados con glucocorticoides y en las recaídas. Esta técnica será sustituida por la medición de los niveles séricos de CRP para la monitorización de la respuesta al tratamiento y el diagnóstico de las recaídas.
- El protocolo de tratamiento con monoterapia con prednisolona es el de elección tanto para el manejo en la presentación inicial como en las recaídas, si bien sería necesario seguir realizando estudios que muestren un mayor grado de evidencia científica.
- Actualmente el parámetro de elección para la monitorización de la respuesta al tratamiento y el control de las recaídas es la medición de la Proteína C Reactiva (CRP) sérica.
- La presencia de recaídas, durante y tras la realización de un tratamiento, se manifiesta en un porcentaje elevado de pacientes, haciendo que sea necesario llevar una monitorización de los animales durante y una vez finalizada la terapia.

## 8. Bibliografía

- Andersen-Ranberg, E., Berendt, M., y Gredal, H. (2021). Biomarkers of non-infectious inflammatory CNS diseases in dogs: Where are we now? Part 2 — Steroid responsive meningitis-arteritis. *Veterinary Journal*, 273, 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2021.105692>
- Anfinsen, K. P., Berendt, M., Liste, F.J. H., Haagensen, T.R., Indrebo, A., Lingaas, F., Stigen, O., y Alban, L. (2008). A retrospective epidemiological study of clinical signs and familial predisposition associated with aseptic meningitis in the Norwegian population of Nova Scotia duck tolling retrievers born 1994-2003. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 72, 350-355.
- Bathen-Noethen, A., Carlson, R., Menzel, D., Mischke, R., y Tipold, A. (2008). Concentrations of acute-phase proteins in dogs with steroid responsive meningitis-arteritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 1149-1156. <https://doi.org/10.1111/J.1939-1676.2008.0164.X>
- Biedermann, E., Tipold, A., y Flegel, T. (2016). Relapses in dogs with steroid-responsive meningitis-arteritis. *Journal of Small Animal Practice*, 57, 91–95. <https://doi.org/10.1111/jsap.12418>
- Black, V.L., Whitworth, F. J. S., y Adamantos, S. (2019). Pyrexia in juvenile dogs: a review of 140 referred cases. *Journal of Small Animal Practice*, 60, 116–120. <https://doi.org/10.1111/JSAP.12938>
- Brocal, J., José López, R., Hammond, G., y Gutierrez-Quintana, R. (2017). Intracerebral haemorrhage in a dog with steroid-responsive meningitis arteritis. *Veterinary Record Case Reports*, 5, 1-4. <https://doi.org/10.1136/vetreccr-2017-000436>
- Carletti, B. E., de Decker, S., Rose, J., Sanchez-Masian, D., Bersan, E., Cooper, C., Szladovits, B., Walmsley, G., y Gonçalves, R. (2019). Evaluation of concurrent analysis of cerebrospinal fluid samples collected from the cerebellomedullary cistern and lumbar subarachnoid space for the diagnosis of steroid-responsive meningitis arteritis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 255, 1035–1038. <https://doi.org/10.2460/javma.255.9.1035>

- Cizinauskas, S., Jaggy, A. y Tipold, A. (2000). Long-term treatment of dogs with steroid-responsive meningitis-arteritis: clinical, laboratory and therapeutic results. *Journal of the Small Practice*, 41, 295-301. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2000.tb03205.x>
- Coates, J. R., y Jeffery, N. D. (2014). Perspectives on meningoencephalomyelitis of unknown origin. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 44, 1157–1185. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2014.07.009>
- Freundt-Revilla, J., Maiolini, A., Carlson, R., Beyerbach, M., Rentmeister, K., Flegel, T., Fischer, A., y Tipold, A. (2017). Th17-skewed immune response and cluster of differentiation 40 ligand expression in canine steroid-responsive meningitis-arteritis, a large animal model for neutrophilic meningitis. *Journal of Neuroinflammation*, 14, 1-13. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0784-3>
- Giraud, L., Girod, M., y Cauzinille, L. (2021). Combination of Prednisolone and Azathioprine for Steroid-Responsive Meningitis-Arteritis Treatment in Dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 57, 1–7. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-7019>
- Günther, C., Steffen, F., Alder, D. S., Beatrice, L., Geigy, C., y Beckmann, K. (2020). Evaluating the use of cytosine arabinoside for treatment for recurrent canine steroid-responsive meningitis-arteritis. *Veterinary Record*, 187, 1-7. <https://doi.org/10.1136/vr.105683>
- Hayes, T. J., Roberts, G. K. S., y Halliwell, W. H. (1989). An Idiopathic Febrile Necrotizing Arteritis Syndrome in the Dog: Beagle Pain Syndrome\*1,2. *Toxicologic Pathology*, 17, 129-137. <https://doi.org/10.1177/019262338901700109>
- Hilpert, E., Tipold, A., Meyerhoff, N., Schwerdt, J., Winkler, S., Jurina, K., Fischer, A., Kornberg, M., Parzefall, B., y Flegel, T. (2020). Steroid-responsive meningitis-arteritis in dogs in Germany: Are there epidemiological or clinical factors influencing recurrence rate? *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere - Heimtiere*, 48, 5–12. <https://doi.org/10.1055/a-1069-6795>
- Jeffery, N.D. (2014). Corticosteroid Use in Small Animal Neurology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 44, 1059-1074. <https://doi.org/10.1016/J.CVSM.2014.07.004>
- Lau, J., Nettifee, J. A., Early, P. J., Mariani, C. L., Olby, N. J., y Muñana, K. R. (2019). Clinical characteristics, breed differences, and quality of life in North American dogs with acute

- steroid-responsive meningitis-arteritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33, 1-9. <https://doi.org/10.1111/jvim.15543>
- Lawn, R. W. (2019). Treatment Duration With Steroid Monotherapy in Dogs With Steroid Responsive Meningitis-Arteritis. *Veterinary Evidence*, 4, 1-10. <https://doi.org/10.18849/ve.v4i1.221>
- Lowrie, M., Penderis, J., Eckersall, P. D., McLaughlin, M., Mellor, D., y Anderson, T. J. (2009a). The role of acute phase proteins in diagnosis and management of steroid-responsive meningitis arteritis in dogs. *Veterinary Journal*, 182, 125–130. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2008.05.001>
- Lowrie, M., Penderis, J., McLaughlin, M., Eckersall, P. D., y Anderson, T. J. (2009b). Steroid responsive meningitis-arteritis: A prospective study of potential disease markers, prednisolone treatment, and long-term outcome in 20 dogs (2006-2008). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 862–870. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0337.x>
- Maiolini, A., Carlson, R., Schwartz, M., Gandini, G., y Tipold, A. (2012a). Determination of immunoglobulin A concentrations in the serum and cerebrospinal fluid of dogs: An estimation of its diagnostic value in canine steroid-responsive meningitis-arteritis. *Veterinary Journal*, 191, 219–224. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.12.018>
- Maiolini, A., Carlson, R., y Tipold, A. (2012b). Toll-like receptors 4 and 9 are responsible for the maintenance of the inflammatory reaction in canine steroid-responsive meningitis-arteritis, a large animal model for neutrophilic meningitis. *Journal of Neuroinflammation*, 9, 1-12. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-226>
- Maiolini, A., Otten, M., Hewicker-Trautwein, M., Carlson, R., y Tipold, A. (2013). Interleukin-6, vascular endothelial growth factor and transforming growth factor beta 1 in canine steroid responsive meningitis-arteritis. *BMC Veterinary Research*, 9, 1-10 <https://doi.org/10.1186/1746-6148-9-23>
- Rose, J. H., y Harcourt-Brown, T. R. (2013). Screening diagnostics to identify triggers in 21 cases of steroid-responsive meningitis-arteritis. *Journal of Small Animal Practice*, 54, 575–578. <https://doi.org/10.1111/jsap.12143>
- Rose, J. H., Kwiatkowska, M., Henderson, E. R., Granger, N., Murray, J. K., y Harcourt-Brown, T. R. (2014). The Impact of Demographic, Social, and Environmental Factors on the

- Development of Steroid-Responsive Meningitis-Arteritis (SRMA) in the United Kingdom. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28, 1199–1202. <https://doi.org/10.1111/jvim.12360>
- Schmidt, P.L. (2007). Evidence-Based Veterinary Medicine: Evolution, Revolution, or Repackaging of Veterinary Practice? *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 37, 409–417. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2007.01.001>
- Schwartz, M., Moore, P. F., y Tipold, A. (2008). Disproportionally strong increase of B cells in inflammatory cerebrospinal fluid of dogs with Steroid-responsive Meningitis-Arteritis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 125, 274–283. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.05.024>
- Schwartz, M., Puff, C., Stein, V. M., Baumgärtner, W., y Tipold, A. (2011). Pathogenetic factors for excessive IgA production: Th2-dominated immune response in canine steroid-responsive meningitis-arteritis. *Veterinary Journal*, 187, 260–266. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2009.12.001>
- Spence, S., French, A., Penderis, J., Macfarlane, L., Gutierrez-Quintana, R., Dickson, L., Holmes, K., y McLauchlan, G. (2019). The occurrence of cardiac abnormalities in canine steroid-responsive meningitis arteritis. *Journal of Small Animal Practice*, 60, 204–211. <https://doi.org/10.1111/jsap.12984>
- Tang, C., Álvarez, P., Manning, S., y Wessmann, A. (2002). Unilateral blindness associated with steroid-responsive meningitis arteritis in a 9-month-old Beagle. *Veterinary Record Case Reports*, 10, 1-4. <https://doi.org/10.1002/VRC2.262>
- Tipold, A., y Schatzberg, S. J. (2010). An update on steroid responsive meningitis-arteritis. *Journal of Small Animal Practice*, 51, 150–154. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2009.00848.x>
- Tipold, A., y Jaggy, A. (1994). Steroid responsive meningitis-arteritis in dogs: Long-term study of 32 cases. *The Journal of small animal practice*. 35, 311-316. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1994.tb03293.x>
- Tipold, A., Vandeveld, M., y Zurbriggen, A. (1995). Neuroimmunological studies in steroid-responsive meningitis-arteritis in dogs. *Research in Veterinary Science*. 58, 103-108. [https://doi.org/10.1016/0034-5288\(95\)90060-8](https://doi.org/10.1016/0034-5288(95)90060-8)

- Wang-Leandro, A., Huenerfauth, E. I., Heissl, K., y Tipold, A. (2017). MRI findings of early-stage hyperacute hemorrhage causing extramedullary compression of the cervical spinal cord in a dog with suspected steroid-responsive meningitis-arteritis. *Frontiers in Veterinary Science*, 4, 1-5. <https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00161>
- Wrzosek, M., Konar, M., Vandavelde, M., y Oevermann, A. (2009). Cerebral extension of steroid-responsive meningitis arteritis in a boxer. *Journal of Small Animal Practice*, 50, 35-37. <https://doi.org/10.1111/J.1748-5827.2008.00653.X>
- Zilli, J., Olszewska, A., Farke, D., y Schmidt, M. J. (2021). Successful surgical and medical treatment of a severe, acute epidural bleed in a young dog due to steroid responsive meningitis-arteritis. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 63, 1-7. <https://doi.org/10.1186/s13028-021-00593-z>