



Clinetovet

Revista clínica
de etología
veterinaria

15

Síndrome de disfunción cognitiva

Diagnóstico del TAG en perros en base a alteraciones en los signos fisiológicos y conductuales

Bienestar en gatos de refugios



Multimédica
ediciones
veterinarias

n **15**

Clinetovet

Revista clínica
de etología
veterinaria

Índice

Síndrome de disfunción cognitiva	2
Rubén E. Menzel, Marina Snitcofsky	
Diagnóstico del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) en perros teniendo como base alteraciones en los signos fisiológicos y conductuales	12
Bettsy Mendoza, Xavier Manteca, Anne Maria Sisto, Andrés Ducoing, Alberto Tejeda	
Bienestar en gatos de refugios	27
Susana LeBrech, Marta Amat, Camino García-Morato, Xavier Manteca	

Comité científico: Marta Amat y Xavier Manteca



MultiméDica
ediciones
veterinarias

Síndrome de disfunción cognitiva

Rubén E. Mentzel¹, Marina Snitcofsky²

¹ Facultad de Ciencias Veterinarias y Ambientales, Universidad J. A. Maza, Mendoza. Carrera de Veterinaria, Universidad del Salvador, Pilar.

² Carrera de Veterinaria, Universidad de Salvador, Pilar

DEFINICIÓN

La demencia senil, en humanos, se define como un síndrome caracterizado clínicamente por pérdida de la capacidad intelectual, que incapacita a la persona que lo sufre para realizar tareas comunes de la vida diaria. Representa una condición patológica que cursa con signos conductuales, cognitivos y cronobiológicos. En esta especie, el tipo más común de demencia senil es la enfermedad de Alzheimer (EA), que corresponde a una afección neurodegenerativa. Se ha identificado un síndrome semejante en caninos y felinos, desarrollándose entonces el concepto de “Síndrome de Disfunción Cognoscitiva” o “Síndrome de Disfunción Cognitiva” (SDC), como una condición médica caracterizada por alteraciones sensoriales y perceptivas, cronobiológicas, conductuales, del ánimo, del alerta mental y cognitivas, siempre de comienzo geriátrico, que no son atribuibles exclusivamente al deterioro sensorial o motor, ni explicadas por patologías físicas o comportamentales primarias¹.

PREVALENCIA

Existen datos que mencionan que el 65% de los caninos de entre 11 y 16 años de edad presentan por lo menos un signo de SDC. Con 11 y 12 años se presenta un 30% y con 15 y 16 años un 60% de pacientes afectados. El 50% de los felinos de entre 11 y 15 años de edad y el 75% de los de 16 a 20 años tuvieron problemas

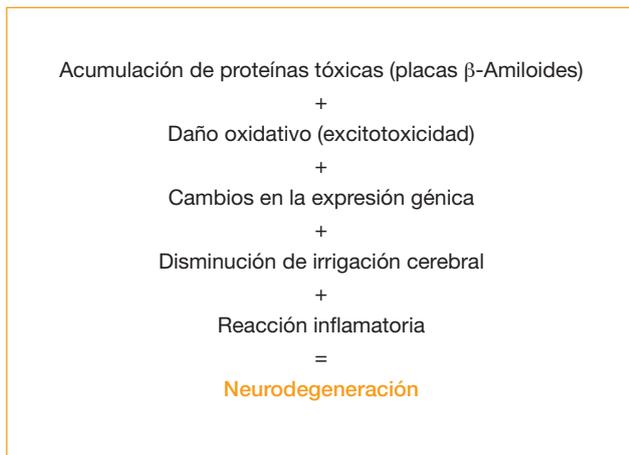
de deterioro conductual y cognitivo. Las hembras son más frecuentemente afectadas que los machos (65%), siendo esta situación análoga a lo que ocurre en humanos con enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, en un estudio en 250 clínicas veterinarias, se encontró que solo el 7 % de los dueños de perros de edad avanzada reportaron problemas cognitivos².

Por su parte, en un estudio de prevalencia realizado en el año 2004 en la Unidad de Etología Clínica del Hospital Escuela de Medicina Veterinaria de la Universidad de Buenos Aires, con 190 pacientes, el SDC correspondió al 1,63 % de los trastornos de comportamiento diagnosticados³.

Si bien el SDC es frecuente en animales gerontes, y su prevalencia aumenta con la edad, se cree que está subdiagnosticado. Muchas veces el propietario no percibe los cambios cognitivos como patológicos, adjudicándolos al envejecimiento normal, y considera que no hay nada para hacer, precipitando en muchos casos la decisión de eutanasia⁴.

ETIOLOGÍA

Las funciones cognitivas de los caninos y felinos tienden a deteriorarse con la edad. No existe aún un consenso acerca de la etiología del proceso degenerativo que subyace a este deterioro cognitivo, y aún existe cierta controversia acerca de la implicancia de los cambios anatomopatológicos en la etiopatogenia de la enfermedad.



F.1

Se considera que el SDC tiene una etiología multifactorial⁵, que comprende (Figura 1):

- Menor producción de energía en las regiones cerebrales involucradas en la formación y evocación de memorias.
- Daño oxidativo de las células cerebrales (neuronas y neuroglía), incluyendo el ADN nuclear, con la consecuente alteración de la expresión de algunos genes.
- Excitotoxicidad por sobreactivación de receptores glutamatérgicos NMDA (Rc-NMDA).
- Disminución de los niveles de dopamina, acetilcolina y serotonina, debido al aumento de actividad de la MAO-B y de la acetilcolinesterasa.
- Acumulación extracelular de beta amiloide (A- β) en el cerebro.
- Producción de grandes cantidades de proteína tau hiperfosforilada (TAU) intraneuronal.
- Liberación de citoquinas proinflamatorias durante la fagocitosis (microglía) y reparación (astrocitos) de las lesiones producidas por excitotoxicidad o acumulación de A- β .

FISIOPATOLOGÍA

En los casos severos de SDC en animales seniles se han encontrado las mismas lesiones neuropatológicas que en personas con demencia. En nuestros pacientes los signos propios de deterioro funcional de la corteza prefrontal incluyen actividades de susti-

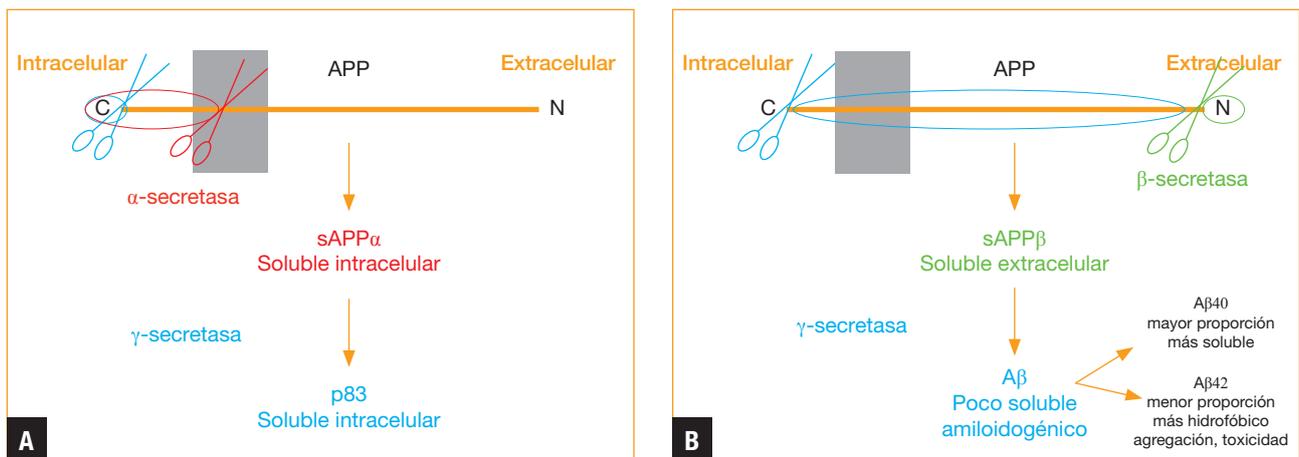
tución, caminar estereotipado y déficit de autocontroles. El compromiso de la región temporal se manifiesta por hipoacusia y vocalización excesiva, y al afectarse el área parietal se observa desorientación y pérdida de visión. Probablemente todos estos mecanismos, y no uno solo, contribuyan a la fisiopatología de la demencia senil⁶.

Los cambios morfológicos incluyen: reducción de la masa cerebral, aumento de la profundidad de los surcos, agrandamiento de los ventrículos laterales, fibrosis meníngea, reducción del número de neuronas corticales, menor arborización dendrítica en la corteza prefrontal, gliosis con hipertrofia de astrocitos, neuronas cubiertas con placas de A- β , acumulo de TAU intracelular (aunque sin formación de ovillos neurofibrilares como ocurre en humanos) y hemorragia perivascular^{7,8}. Estos procesos neurodegenerativos pueden estudiarse en los distintos niveles de organización del cerebro, para su mejor comprensión⁹:

- Nivel anatómico: atrofia cortical en la corteza prefrontal e hipocampo, aumento del volumen ventricular y engrosamiento de las meninges.
- Nivel Histológico: reacción astrogliar, alteraciones vasculares como angiopatía amiloidea, depósitos amiloides (péptido A- β) extracelulares y formación de placas seniles.

En caninos gerontes con signos consistentes con SDC, el A- β tiende a acumularse temprano y en grandes cantidades en la corteza prefrontal, comenzando a la edad de 9 años. Luego progresa hacia la región temporal, piriforme, hipocampo

FIGURA 1. Resumen de procesos involucrados en la neurodegeneración.



F.2

FIGURA 2. (A) Vía no amiloidogénica: formación de péptidos solubles por la acción consecutiva de las enzimas alfa-secretasa y gamma-secretasa sobre el APP. **(B)** Vía amiloidogénica: formación de péptidos insolubles tóxicos por la acción consecutiva de las enzimas beta-secretasa y gamma-secretasa sobre el APP.

y más lentamente a la región occipital. Además, la deposición del β -A se propaga con la edad desde las capas profundas de la corteza hacia las capas superficiales. También se observa depósito de A- β en las paredes de los vasos sanguíneos asociados a los ventrículos, originando una angiopatía amiloide y, en algunos casos, hemorragia cerebral. En los carnívoros domésticos la forma difusa es mucho más frecuente que la formación de placas. La genética podría ser un factor que contribuye a que, en algunas razas y líneas familiares, la formación y extensión de los depósitos de β -A se presenten a edad más temprana. El deterioro cognitivo más severo se asocia entonces a la más extensa formación de depósitos. El A- β está formado por dos tipos de péptidos escindidos a partir de una proteína precursora de amiloide (PPA) por acción de la α -secretasa y la β -secretasa. Existe una vía amiloidogénica y una no amiloidogénica (Figura 2A-B).

El péptido de cadena corta llamado β -A 40 es el primero en depositarse en las regiones perivasculares, y el β -A 42 de cadena larga se deposita más tardíamente en el parénquima. Este A- β es distinto al que genera amiloidosis cuando se deposita en otros órganos como riñón, hígado o páncreas, y posee un efecto neurotóxico, ya que afecta la funcionalidad de los canales iónicos, y por lo tanto altera el potencial de membrana y el metabolismo neuronal en general. Los depósitos de A- β , a su vez, generan una respuesta inflamatoria de la microglía que la circunda. Otra enzima llamada presenilina parece inducir cam-

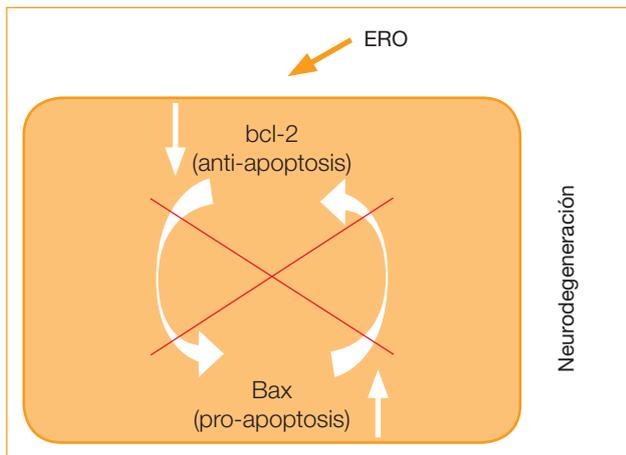
bios extensos en la estructura del A- β que se relacionan con la formación o no de placas.

La proteína tau hiperfosforilada (TAU) detectada en perros y gatos forma el doble filamento helicoidal, pero no constituye los ovillos neurofibrilares que se presentan en humanos con EA.

- Nivel celular: disminución de la neurogénesis, pérdida de arborización dendrítica y de sinapsis, envejecimiento de membranas celulares, degeneración neuroaxonal, apoptosis y/o necrosis neuronal y glial en corteza prefrontal e hipocampo
- Nivel molecular: se producen varios fenómenos moleculares que contribuyen a la etiopatogenia del SDC, los cuales se resumen a continuación.

Alteración de la neurotransmisión

A nivel neurobioquímico existe una disminución o desbalance de acetilcolina (ACh), involucrada en el almacenamiento de la memoria, junto con serotonina (5HT), noradrenalina (NA) y dopamina (DA), también involucradas en funciones críticas del comportamiento como memoria y ánimo. La disminución de DA en gerontes se debe a una mayor actividad de la MAO y a alteraciones de la proteína transportadora en la terminal sináptica. La función dopaminérgica normal es esencial para la función de los ganglios basal y la degeneración de neuronas dopaminérgicas es invariablemente asociada con defectos



F.3

motores y cognoscitivos. El aumento de la MAO también se asocia con aumento en la producción de radicales libres. Así mismo el aumento de NA en las sinapsis durante el envejecimiento contribuye a la hipoperfusión cerebral. El glutamato, otro de los principales neurotransmisores relacionado con el aprendizaje y la memoria, presenta una disminución del transportador y o una menor afinidad por su receptor en varias regiones del cerebro¹⁰.

A continuación se resume la afectación de los diferentes sistemas de neurotransmisión:

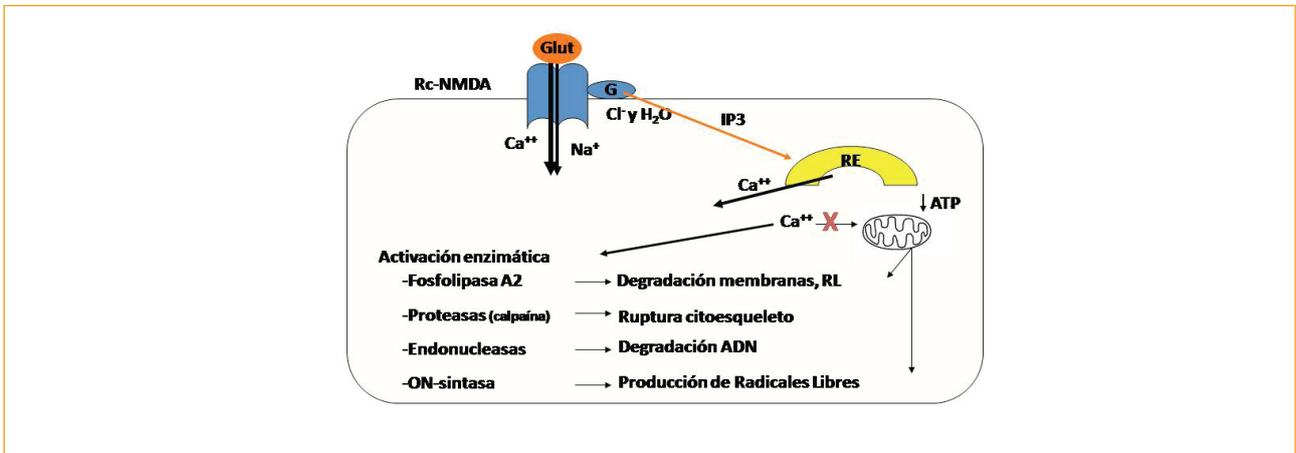
- Sistema colinérgico: degeneración de neuronas colinérgicas en corteza prefrontal e hipocampo, disminución de receptores colinérgicos muscarínicos, especialmente del subtipo M1, en la membrana sináptica, con el consecuente déficit colinérgico (muscarínico).
- Sistema dopaminérgico: mayor actividad MAO, pérdida de neuronas DA en sustancia Nigra, menor densidad de receptores del subtipo D1, con el consiguiente déficit dopaminérgico.
- Sistema serotoninérgico: déficit de 5HT y de sus receptores subtipos 5HT1 y 5HT2.
- Sistema noradrenérgico: desbalances NA.
- Sistema GABAérgico: pérdida de interneuronas e hipersensibilidad de los receptores GABA_A.
- Sistema glutamatérgico: exceso de glutamato, sobreactivación R_c-NMDA produciendo excitotoxicidad (ver más

adelante), neurodegeneración, apoptosis y producción de radicales libres.

Daño oxidativo

Uno de los eventos tempranos del desarrollo de la enfermedad puede deberse al daño oxidativo relacionado con la edad. El cerebro es más vulnerable al proceso oxidativo por su altas demandas de oxígeno, menores defensas antioxidantes e imposibilidad de división celular. Con la edad aumenta la producción y acumulación de oxiradicales libres como el peróxido de hidrógeno, superóxidos y óxido nítrico. Normalmente el cuerpo los elimina con enzimas como la superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa y barredores como la vitamina A, C y E. Si no son eliminados deterioran proteínas, lípidos y nucleótidos, con el consiguiente daño oxidativo de las neuronas. Durante el envejecimiento se produce una disminución de la actividad de las enzimas superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa que da lugar a un incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) tanto en el citoplasma celular, con la consecuente oxidación de diversas moléculas, como en el núcleo, generando mutaciones ADN, y en la mitocondria, con la consecuente disminución de la producción energética (ATP). Inicialmente este incremento de ROS activa los mecanismos compensatorios celulares. La proteína anti-apoptosis, llamada bcl-2, sirve como punto de control intracelular y determina si una célula entra en apoptosis o no. La formación de

FIGURA 3. Desequilibrio en el mecanismo de control de la apoptosis neuronal por las ROS.



F.4

FIGURA 4. Mecanismos excitotóxicos que llevan a la lisis o la apoptosis celular.

Rc-NMDA: receptor glutamatérgico NMDA (de membrana, acoplado a proteína G);
 Glut: Glutamato; IP3: inositoltrifosfato; RE: Retículo endoplasmático; RL: Radicales libres; ON: óxido nítrico.

una segunda proteína de pro-apoptosis, homologa a la anterior, llamada bcl-X asociada (Bax), puede volver inactivo al bcl-2. El Bax promueve entonces la apoptosis. Así el equilibrio entre los niveles de bcl-2 y Bax pueden servir como un indicador de la condición celular. Finalmente, se supone que en los estados neurodegenerativos este mecanismo compensatorio es inadecuado y lleva a niveles disminuidos de bcl-2 con aumento de Bax (Figura 3). Por eso los antioxidantes podrían entonces ayudar como una defensa natural¹¹.

Acúmulos intracelulares tóxicos

La lipofuscinosis ceroides es un claro indicador de este proceso neurodegenerativo en pacientes gerontes, así como la acumulación de 4-hidroxi-nonal (4-HNE) proveniente de la lipoperoxidación de los lípidos, e isoprostanos productos del ácido araquidónico. Estos aumentan con la degeneración celular y pueden causar fragmentación de ADN y degeneración mitocondrial que empeora aún más el funcionamiento celular. Inicialmente un aumento del daño oxidativo activa los mecanismos compensatorios celulares. Además se acumulan proteínas anómalas, mal plegadas, insolubles, como la mencionada proteína Tau hiperfosforilada.

Excitotoxicidad

Este proceso patológico produce daño neuronal por la sobreactivación de re-

ceptores glutamatérgicos NMDA (Rc-NMDA) y AMPA. Los niveles elevados de glutamato pueden provocar la excitotoxicidad, al permitir que ingresen a la célula una gran cantidad de iones de calcio (Ca⁺⁺). El influjo masivo de Ca⁺⁺ en las células activa una serie de enzimas, incluyendo las fosfolipasas, las endonucleasas, y proteasas como la calpaína. Estas enzimas producen daño en diversas estructuras celulares como el citoesqueleto, la membrana y el ADN nuclear (Figura 4) y terminan por generar lisis osmótica o apoptosis celular en las neuronas afectadas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La pérdida de la memoria a corto plazo es condición necesaria para el diagnóstico de EA en humanos. Ha sido demostrado que los caninos y felinos poseen capacidades cognitivas y funciones ejecutivas superiores altamente desarrolladas, que permiten tomar la información del ambiente, procesarla, retenerla y elaborar las decisiones de cómo actuar en consecuencia. Ejemplos de estos procesos mentales son la percepción, atención, aprendizaje, memoria, resolución de problemas y toma de decisiones. Estas capacidades cognitivas tienden a declinar con la edad avanzada. Como la cognición animal involucra procesos intangibles, que no pueden observarse ni medirse de manera directa, estos deben inferirse a partir de modificaciones comportamentales observables y mensurables. Existen diversas pruebas desarrolladas en laboratorios de

investigación que permiten evaluar los procesos de aprendizaje y memoria en perros y gatos, los cuales permiten demostrar también su deterioro en animales seniles. Algunas manifestaciones clínicas del deterioro cognitivo son: desorientación en el espacio, incapacidad para aprender, pérdida del hábito para eliminar en el lugar adecuado y alteración del comportamiento social, con menor reconocimiento e interacción con los miembros de su grupo.

En pacientes veterinarios, el diagnóstico requiere de la presentación de uno o más de los signos correspondientes a cambios de conducta y deterioro cognitivo, que se describen a continuación agrupados en categorías según el patrón de comportamiento afectado:

- Conducta exploratoria: cambios en la interacción con el medio manifestados por alteración de la conducta exploratoria; aparente incapacidad para reconocer lugares; deterioro en la orientación espacial o confusión manifestada por mirada fija en el espacio, deambulación sin sentido en la casa, inmovilización en una esquina o en el lado erróneo de la puerta; lamido, masticación, excavación o rascado excesivo de superficies; dificultad para encontrar el plato de comida; quedar atrapado entre muebles.
- Conducta social: reducida interacción homo y heteroespecífica, menor tolerancia a la separación, hiperapego, menor necesidad de contactos afectivos, menor salud en las llegadas, conflicto jerárquico¹².
- Conducta de eliminación: micción y/o defecación en lugares inadecuados¹³. Enuresis y/o encopresis.
- Conducta de acicalamiento: acicalamiento excesivo, disminuido o ausente¹³.
- Conducta alimenticia: falta de interés en la comida con hiporexia, apetito selectivo, anorexia; o pica.
- Ciclo sueño - vigilia: alteraciones del ciclo, la calidad o la cantidad del sueño. Inversión del ciclo (durmiendo de día y deambulando o vocalizando de noche, a veces incluso de forma compulsiva). También puede haber hipersomnio o hiposomnio¹⁴.
- Aprendizaje y memoria: pérdida de la memoria a corto plazo, manifestada por confusión al enfrentarse a ta-

reas simples rutinarias. Alteraciones de conductas aprendidas anteriormente, como los hábitos de higiene. Respuesta retardada a las órdenes. Aparente incapacidad para reconocer personas y animales familiares. Pérdida de los hábitos alimentarios. Déficit en la adquisición de nuevos aprendizajes por condicionamiento.

- Ánimo o alerta: cambios en la reactividad a estímulos rutinarios, con disminución o aumento de las respuestas. En el primer caso cursa con reducción de la alerta mental, escasa atención al ambiente, disminución de la actividad y menor reactividad a estímulos sensoriales, por ejemplo sonoros. En el segundo caso, con menor tolerancia a las interacciones, aumento de la irritabilidad, agresión irritativa y vocalizaciones excesivas¹⁴.

La categorización de los signos permite facilitar el diagnóstico, clarificar la comunicación entre clínicos e investigadores y utilizar parámetros objetivos de referencia para estudios sobre fisiopatología, prevalencia y tratamiento.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico requiere una anamnesis y observación detallada para poder detectar la presentación de uno o más problemas comportamentales, con especial atención en la edad de comienzo (gerontes) y la progresión de las alteraciones¹⁵. Siempre se debe descartar inicialmente la existencia de problemas físicos y/o comportamentales primarios. En todos los casos es necesario realizar un hemograma completo, bioquímica sérica, ionograma y análisis de orina completo. En algunos casos se debe realizar también una evaluación endócrina, electrocardiograma, radiografías y ecografías¹⁶.

El criterio diagnóstico utilizado es el de la presentación de al menos un signo dentro de las siguientes categorías¹⁷ (criterio DISHA, de las siglas en inglés): 1) desorientación, 2) alteración de las interacciones sociales o relación con la familia, 3) disturbios del ciclo sueño - vigilia, 4) pérdida de los hábitos de eliminación (higiene hogareña) y 5) disminución de la actividad general.

En ensayos de laboratorio se utilizan pruebas comportamentales para valorar las diferencias relacionadas con la edad en la capacidad cognitiva, utilizando comida, juguetes o interacción social como motivación. En diversos estudios se demostró que los caninos gerontes tuvieron un mal desempeño en pruebas de discriminación, inversión y reconocimiento de objetos; interacción con humanos y con modelos caninos; curiosidad frente a juguetes; reflexión en espejos; y caja poliestimulante¹⁸.

Clínicamente se pueden utilizar la escala de calificación de la disfunción cognitiva canina (CCDR. Salvin y col. 2011)¹⁹. Son instrumentos de medición confiables para evaluar la gravedad del cuadro, seguir la evolución, medir la eficacia del tratamiento, y en estudios epidemiológicos comparar casos similares.

En seres humanos, así como en caninos, se están evaluando biomarcadores plasmáticos y en líquido cefalorraquídeo (medición de A- β 42 y A- β 40 y su relación), pero por el momento es sólo a nivel experimental. También se pueden medir, de manera experimental, por inmunohistoquímica, los indicadores de una peroxidación cerebral excesiva, como la oxidación del ARN que puede preceder la formación de depósitos de A- β .

La evaluación estructural del cerebro se puede realizar con las técnicas de neuroimágenes como la tomografía axial computada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN). El diagnóstico por imágenes no sólo permite identificar o descartar causas vasculares y neoplásicas, sino que además aporta datos sobre reducción del volumen cortical y agrandamiento de los ventrículos laterales²⁰. Sin embargo las alteraciones funcionales no se pueden evaluar con estos medios. En tal sentido, en un futuro no muy lejano tal vez podamos recurrir a las técnicas de tomografía computada por emisión de fótón único (SPECT) y a la tomografía por emisión de positrones (PET). Estos estudios tienen la habilidad de visualizar tridimensionalmente parámetros funcionales como el metabolismo y el flujo sanguíneo de determinadas áreas cerebrales, así como, a través de radiomarcadores que se unen a neuroreceptores, la función de ciertos sistemas de neurotransmisión. Aunque los datos sobre la perfusión del cerebro en ca-

ñinos y felinos son limitados, se sabe que hay un gradiente rostro-caudal que disminuye junto con la capacidad cognitiva. Una combinación de imágenes estructurales y funcionales pueden finalmente proporcionar la mejor información para evaluar la demencia. Sin embargo, por el momento, el diagnóstico definitivo sólo puede realizarse por histopatología post mortem en muestras de cerebro tomadas por necropsias.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los diagnósticos diferenciales con SDC incluyen ciertas neoplasias encefálicas, encefalitis, déficit sensoriales y motores, nefropatías (encefalopatía urémica), hepatopatías (encefalopatía hepática), endocrinopatías, traumatismos y trombosis. También se han descrito otras condiciones en perros y gatos, lo cual avalaría la hipótesis de la existencia de un conjunto de enfermedades seniles equivalentes a las demencias, de las cuales la más grave sería el SDC. Sin embargo, se debe tener muy presente que pacientes diagnosticados con problemas físicos (hipotiroidismo, hiperdrenocorticismos, insuficiencia cardíaca, renal o hepática) o comportamentales (ansiedades, fobias, compulsiones, etc.) primarios, pueden tener comorbilidad con SDC.

TRATAMIENTO

El tratamiento es paliativo, y tiene como objetivo mejorar los signos clínicos y enlentecer el proceso de la enfermedad. Implica cambios en el entorno del paciente, fármacos, nutracéuticos, manejo nutricional, terapia cognitivo-conductual, y seguimiento periódico.

Comportamental

- Proveer un ambiente tranquilo y previsible.
- Enriquecimiento social: reintroducción del animal al grupo familiar si fue excluido por su condición. Restablecimiento de los contactos por parte de los propietarios.
- Enriquecimiento sensorial y ocupacional: estímulos que ayudan a mante-

ner la función cognitiva, como puzzles o alimentos con autorrecompensa.

- Implementar órdenes simples con refuerzos claros (según cada paciente, pueden ser juguetes, caricias o comida).
- Sesiones cortas de ejercicio y juego simple.
- No utilizar ningún tipo de castigo.

Nutracéuticos y dietas

La suplementación nutricional y el uso de los nutraceuticos es de uso frecuente en los animales seniles y también podrían aportar algún beneficio en la SDC, según el grado de deterioro⁷. La Vitamina B6 (piridoxina), interviene como coadyuvante en la síntesis de neurotransmisores (5HT, NA, DA). Aminoácidos como el S-Adenosyl-L-Metionina (SAME), que ayudaría a mantener la fluidez de las membranas celulares, las funciones de los receptores, el funcionamiento de los neurotransmisores, y al incremento en la producción de glutatión. Ácidos grasos, como el β -lipoico, docosahexanoico (DHA) y eicosapentanoico (EPA), de gran importancia en el mantenimiento de la función celular del cerebro. Y también se le atribuye algún efecto al ácido fólico, la L-carnitina, la fosfatidilserina y los triglicéridos cadena mediana.

Incorporar frutas y vegetales a la dieta, como cítricos, uva, espinaca, tomate y zanahoria, que aportan flavonoides y carotenoides. También se puede suministrar una dieta para edad avanzada con restricción calórica, triglicéridos de cadena mediana, con adición de antioxidantes, ácido fólico y omega 3.

Farmacológico

Se debe tener presente que con graves cambios degenerativos la respuesta a fármacos es pobre o nula. Existen diversos “blancos terapéuticos” que pueden intentar modificarse mediante farmacoterapia.

Modulación de la neurotransmisión

Déficit dopaminérgico:

- Selegilina: Antidepresivo IMAO que aumenta la síntesis y la concentración sináptica de DA y disminuye su recaptación y degradación, al inhibir selec-

tivamente y en forma irreversible a la MAO-B. También disminuye la producción de radicales libres y aumenta la eliminación de los mismos por estimular la superóxido dismutasa, disminuyendo el estrés oxidativo. Tiene un efecto de neuroprotección por disminuir la apoptosis neuronal y aumentar la síntesis o liberación de factores de crecimiento cerebral. El 77% de los perros mejoraron al mes de tratamiento y algunos más al segundo mes. No están claros los mecanismos neuropsicológicos de mejoría que produce la selegilina. No se debe administrar junto con ISRS, ATC, IMAO o amitraz. Dosis: 0,5-1 mg/kg/24 hs vía oral, por la mañana.

- Ginkgo biloba: IMAO reversible y barrido de radicales libres.

Déficit colinérgico (muscarínico):

- Donepezilo: Inhibidor de la acetilcolinesterasa con variados efectos colaterales. No hay datos sobre eficacia y seguridad en caninos. La dosis (experimental) sería 1,5 mg/kg/24hs vía oral.
- Galantamina: Inhibidor de la acetilcolinesterasa con menos efectos colaterales que la anterior. Mejora los síntomas y frena el progreso de la enfermedad, supuestamente, inhibiendo la síntesis de A- β .
- Tacrina: Colinérgico con pobre resultados e importantes efectos colaterales gastrointestinales, disfunción hepática y jaqueca en humanos.
- Fenserina: Inhibidor de la acetilcolinesterasa que reduce los niveles de PPA, la síntesis de A- β y pueden prevenir la apoptosis. Dosis 0,5 mg/kg/24hs vía oral.

Hiperreactividad glutamatérgica:

- Memantine: Modulador del glutamato (antagonista no selectivo NMDA). Dosis 2 mg/30kg vía oral.

Déficit serotoninérgico:

- Clomipramina: Antidepresivos tricíclicos (ATC), dosis 0,5 a 2 mg/kg/12-24 hs vía oral.
- Fluoxetina: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), dosis 0.5 a 2 mg/kg/24 hs vía oral. Pueden utilizarse en casos de SDC que cursen con trastornos de ansiedad o estados depresivos. No asociar con IMAO.

Desbalance noradrenérgico:

- Adrafanil: Agonista alfa-1 adrenérgico. Produce aumento de la exploración y la actividad, mejora la discriminación, aumenta el alerta mental y ayuda a mantener el ciclo sueño – vigilia normal. Dosis 20 mg/kg/24hs vía oral.

Hiperreactividad GABAérgica:

- Flumazenil: Antagonista de benzodiazepinas, dosis 0,1 mg/Kg/24 hs vía oral.

Reducción del daño por isquemia

- Nicergolina: antagonista de los adreno-receptores alfa-1 y alfa-2 que produce aumento del flujo sanguíneo cerebral, aumentando el aporte de oxígeno a las neuronas y ejerciendo una acción neuroprotectora sobre las células. De esta forma limita el daño causado por la hipoxia crónica o por los ataques de anoxia. El tratamiento a largo plazo con nicergolina ha sido asociado con la expresión de una isoforma de óxido nítrico (ON) en la corteza cerebral y los ganglios basales por activación de la enzima de síntesis. El ON tiene un papel modulador en la regulación de la perfusión sanguínea cerebral con efecto neuroprotectivo o neurotóxico. El efecto se evidencia dentro del mes de tratamiento. Dosis 0,25-0,5 mg/kg/24 hs vía oral.
- Propentofilina: Incrementa el suministro de oxígeno al sistema nervioso central (SNC) sin aumentar las demandas de glucosa. Inhibe la agregación plaquetaria y la formación de trombos. Hace más distensibles los eritrocitos e incrementa el flujo sanguíneo. Dosis 3 a 5 mg/kg/12 hs vía oral.
- Nildrina: Agonista beta-adrenérgico. Actúa como vasodilatador cerebral y mejora el estado de alerta. Dosis 3-6 mg/kg/8 hs vía oral.

Neuroprotección

Nootrópicos:

- Piracetam: Dosis 20 a 40 mg/kg/24hs vía oral.

Síntesis de fosfolípidos:

- Citicolina: estimula la síntesis de fosfolípidos de la membrana neuronal (como la fosfatidilcolina). En perros sanos mejora las operaciones complejas. Dosis 15mg/kg/24hs PO vía oral.
- Fosfatidilserina: es un fosfolípido de

membrana que pretende facilitar la función neuronal y ayuda a mantener los niveles normales de neurotransmisores.

Neuroesteroides:

- Dehidroepiandrosterona (DHEA): Neuroesteroide que reduce el daño del ADN cerebral
- Estrógenos: Tienen efectos neuroprotectores, antiinflamatorios, antioxidantes y pueden incrementar el flujo sanguíneo cerebral. Poseen importantes efectos colaterales.

Barredores de calcio:

- Apoequorin: Una proteína que se une al calcio y ha demostrado mejorar los signos cognitivos en caninos²¹.

Reducción del daño oxidativo

Antioxidantes:

- Vitamina E: atrapa oxirradicales libres y protege a las neuronas contra el daño oxidativo. Dosis 2000 UI/día en humanos. La vitamina C ayuda a regenerar a la vitamina E.
- Melatonina: además de tener efecto antioxidante es un cronobiótico que regula el ciclo sueño – vigilia, induciendo el sueño fisiológico, y posee cierto efecto ansiolítico. Dosis 0,1 mg/kg/24 hs vía oral.
- Resveratrol: polifenol antioxidante que neutraliza radicales libres e inducen la transcripción genética para reparar vías metabólicas.

DISCUSIÓN

Debido al aumento en la expectativa de vida de los pacientes veterinarios, la población de caninos y felinos gerontes ha ido incrementando y, por lo tanto, las patologías directamente relacionadas con la senilidad han ido incrementando su prevalencia a lo largo de los últimos años. Además, existe actualmente una mayor preocupación por brindar una buena calidad de vida a los animales de compañía, lo que también genera un incremento en los intentos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos de las condiciones seniles.

Por otro lado, existe un importante interés científico en el estudio del proceso del envejecimiento cerebral en caninos y felinos, dado que estas especies son excelentes modelos animales espontáneos de

patologías humanas con las cuales poseen alta analogía.

En los animales gerontes es frecuente la presentación de comorbilidades o fallas multiorgánicas, que pueden también producir alteraciones en la conducta.

En cuanto al pronóstico, la enfermedad no tiene cura y en ese sentido el pronóstico es de reservado a grave. El curso es lento con deterioro progresivo de la función cognoscitiva en el mejor de los casos. El objetivo del tratamiento es poder lograr una mejoría significativa de los signos clínicos con buena calidad de vida para el paciente y su entorno social, y retardar el proceso patológico subyacente. En esos casos el paciente se debe reevaluar cada 3 a 6 meses. Las máximas sobrevividas se encuentran entre los 12 y los 24 meses posteriores al establecimiento del cuadro clínico²².

PREVENCIÓN

Provisión de una cantidad constante y moderada de estimulación ambiental. Establecimiento y/o mantenimiento de una rutina de ejercicio adecuado en cantidad y calidad para el animal geriátrico. Revisar y adecuar las prácticas de obediencia recurriendo a la utilización de estrategias y órdenes simples. Mantenerlo ocupado frecuentemente en juegos sencillos que sirvan para una estimulación cognitiva.

Dietas ricas en antioxidantes y ácidos grasos omega 3.

Bibliografía

1. Roca E. Cómo mejorar tus habilidades sociales. Mentzel, R. E.: Demencia Senil Canina. <http://www.engormix.com/MA-mascotas/sanidad/articulos/demencia-senil-canina-t5704/165-p0.htm>. Publicado el: 05/05/2014.
2. Rhuel, W.W.; Hart, B. L.: Disfunción cognoscitiva. En Dodman, N. H.; Shuster, L.: Psicofarmacología de los Trastornos del Comportamiento Animal. Intermédica, 1999. Buenos Aires.
3. Mentzel, R. E.; Argibay, T. I.: Apresentação de doenças comportamentais em pequenos animais. XXV Congreso Brasileiro de ANCLIVEPA-RS. 19 al 23 de mayo de 2004. Gramado.
4. Landsberg, G.: Cognitive dysfunction syndrome. *Vet. Med.*, 94: 2, 1999.
5. Frank, D.: Cognitive dysfunction in dogs. Hill's European Symposium on Canine Brain Ageing. 2002. Barcelona.
6. Siwak, Ch.; Tapp, P.; Milgram, N.: Correlate of aged-associate cognitive changes in dogs. Hill's European Symposium on Canine Brain Ageing. 2002. Barcelona.
7. Borràs, D.; Ferrer, S.I. and Pumarola, M.: Age-related Changes in the Brain of the Dog. *Vet Pathol.* 1999 May; 36 (3): 202-11.
8. Borràs, D.: Neuropatología del envejecimiento en el perro. XXXV Congreso Nacional AVEPA, 12-15 Octubre 2000. Madrid.
9. Overall, K. L.: Canine brain aging: from diagnosis to management. 27^a World Small Animal Veterinary Congress, WSAVA-FECAVA-AVEPA. 3-6 Octubre, 2002. Granada.
10. Ingram, D.K.; Williams, N.: Neurobiología del síndrome de disfunción cognoscitiva. Simposio de Control Clínico y Nutricional de Perros y Gatos Señor, 2 Octubre, 2002. Granada.
11. Head, E.; Milgram, N.; Catman, C.: Neuro-pathology in ageing dogs. Hill's European Symposium on Canine Brain Ageing. 2002. Barcelona.
12. Mentzel, R. E.; Juárez, M. C.; Snitcofsky, M.: Alteraciones del comportamiento social en el síndrome de disfunción cognoscitiva canina. 5^a Jornadas Internacionales de Veterinaria Práctica de pequeños, grandes animales y bromatología. CVPBA. 10-11 de agosto de 2007. Mar del Plata.
13. Mentzel, R. E.; Juárez, M. C.: Alteraciones en el comportamiento eliminatorio y de acicalamiento en el síndrome de disfunción cognoscitiva. 4^a Jornadas Internacionales de Veterinaria Práctica de Pequeños, Grandes animales y Bromatología. CVPBA. 5-6 de agosto de 2005. Mar del Plata.
14. Mentzel, R. E.; Juárez, M. C.: Alteraciones del sueño y el ánimo en la disfunción cognoscitiva canina. V Congreso Nacional de AVEACA. 8-10 de julio de 2005. Buenos Aires.
15. Mentzel, R. E.; Juárez, M.; Janciar, C.: Criterio clínico diagnóstico del síndrome confusional en felinos. XXX Congreso Mundial de Veterinaria de Pequeños Animales. WSAVA-FIAVAC-AMMVEPE. 11-14 de mayo de 2005. México.
16. Heath, S.: Canine dementia – its diagnosis, treatment and medical differentials. 29^a World Small Animal Veterinary Congress, WSAVA-FECAVA-HVMS. 6-9 Octubre, 2004. Rhodes.
17. Landsberg, G.; Denenberg, S.; Araujo, J.: Cognitive dysfunction in cats. A syndrome we used to dismiss as "old age". *Journal of Feline Medicine and Surgery* (2010) 12, 837-848.
18. Salvin, H. E.; McGreevy, P. D.; Sachdev, P. S.; Valenzuela, M. J.: The canine cognitive dysfunction rating scale (CCDR): A data-driven and ecologically relevant assessment tool. *The Veterinary Journal* 188 (2011) 331-336
19. Bree, H. van: Brain imaging in older dogs. Hill's European Symposium on Canine Brain Ageing. 2002. Barcelona.
20. Heath, S. E.; Barabas, S.; Craze, P. G.: Nutritional supplementation in cases of canine cognitive dysfunction—A clinical trial. *Applied Animal Behaviour Science* 105 (2007) 284-296.
21. Milgram, N.W.; Landsberg, G.; Merrick, D.; Underwood, M.Y.: A novel mechanism for cognitive enhancement in aged dogs with the use of a calcium-buffering protein. *Journal of Veterinary Behavior* 10 (2015) 217-222.
22. Heude, B.: Clinical management of canine disorders caused by ageing. 24^a World Small Animal Veterinary Congress, WSAVA-FECAVA-AFVAC. 23-26 Septiembre 1999. Lyon.