



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

SÍNDROME DE DISFUNCIÓN COGNITIVA EN EL PERRO Y EN EL GATO

COGNITIVE DYSFUNCTION SYNDROME IN DOGS AND CATS

Autor/es

ÁNGELA CAUDEVILLA BERNAL

Director/es

SYLVIA CARMEN GARCÍA-BELENGUER LAITA
BELÉN ROSADO SÁNCHEZ

Facultad de Veterinaria

CURSO 2020/2021

ÍNDICE

1.	RESUMEN	3
2.	INTRODUCCIÓN.....	4
3.	JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	4
4.	METODOLOGÍA	5
5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	5
5.1.	ASPECTOS NEUROFISIOLÓGICOS.....	5
5.2.	COGNICIÓN: APRENDIZAJE Y MEMORIA.....	8
5.3.	SÍNDROME DE DISFUNCIÓN COGNITIVA EN EL PERRO Y EN EL GATO.....	9
5.3.1.	ETIOPATOGENIA	10
5.3.2.	CUADRO CLÍNICO.....	13
5.3.3.	DIAGNÓSTICO	15
5.3.4.	TRATAMIENTO	23
6.	CONCLUSIONES	31
7.	VALORACIÓN PERSONAL y AGRADECIMIENTOS.....	33
8.	BIBLIOGRAFÍA	35

1. RESUMEN

El envejecimiento cerebral y los trastornos neurodegenerativos generan cambios en la función cognitiva afectando al aprendizaje y la memoria. El Síndrome de Disfunción Cognitiva (SDC) es una patología neurodegenerativa que afecta al sistema nervioso central de los animales de compañía de edad avanzada y que se caracteriza por un declive cognitivo progresivo y los cambios en el comportamiento asociados, que incluyen entre otros, desorientación, pérdida de hábitos higiénicos y alteración del ciclo sueño-vigilia o de las interacciones sociales. En los últimos años, la prevalencia de esta enfermedad se ha incrementado debido, en gran medida, al crecimiento de la población de perros y gatos geriátricos, como consecuencia del aumento de su esperanza de vida. Sin embargo, pese al gran número de casos, sigue tratándose de una enfermedad infradiagnosticada.

Con el fin de conocer en mayor profundidad los aspectos más relevantes del SDC, a lo largo de este trabajo se recogen aspectos sobre la etiología, el cuadro clínico, el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad en el perro y el gato, así como una introducción sobre el normal funcionamiento del sistema nervioso y la función cognitiva.

Se espera que los resultados de este trabajo, basado en una amplia revisión bibliográfica, contribuyan a seguir avanzando en el reconocimiento, diagnóstico y tratamiento del SDC en animales de compañía, que al mismo tiempo constituyen un modelo natural para el estudio de la Enfermedad del Alzheimer (EA).

SUMMARY

Brain aging and neurodegenerative disorders generate changes in cognitive function affecting learning and memory. Cognitive Dysfunction Syndrome (SDC) is a neurodegenerative pathology that affects the central nervous system of elderly pets and is characterized by progressive cognitive decline and associated behavioral changes, including, among others, disorientation, loss of hygienic habits and alteration of the sleep-wake cycle or social interactions. In recent years, the prevalence of this disease has increased due, to a large extent, to the growth of the population of geriatric dogs and cats, because of the increase in their life expectancy. However, despite the increase in cases, it is still an underdiagnosed disease.

To know the most relevant aspects of SDC, throughout this work are collected aspects on the etiology, the clinical profile, the diagnosis and treatment of this disease in the dog and cat, as well as an introduction on the normal functioning of the nervous system and cognitive function.

The results of this work, based on a comprehensive literature review, are expected to contribute to further progress in the recognition, diagnosis and treatment of SDC in pets, which at the same time constitutes a natural model for the study of Alzheimer's Disease (AD).

2. INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso (SN) está constituido por una amplia red tisular altamente especializada. Recibe información y elabora las respuestas adecuadas para que el organismo se adapte a las diferentes necesidades y circunstancias a las que se enfrenta. El perro y el gato, como las personas, presentan una capacidad para gestionar esa información, la cognición (Ortega Loubon y Franco, 2010; Aige Gil y Morales, 2012). Con la edad, la función cognitiva se deteriora, y ese deterioro, puede dar lugar a un declive cognitivo normal, resultante de un envejecimiento normal, o pueden darse procesos demenciales, leves o graves, ocasionados por un envejecimiento patológico, como es el caso del SDC (García-Belenguer et al., 2019).

El SDC es una patología neurodegenerativa progresiva que afecta al sistema nervioso central de los animales de compañía de edad avanzada. Se caracteriza por un declive cognitivo progresivo, acompañado de una serie de signos como la desorientación, la pérdida de hábitos higiénicos y la alteración del ciclo sueño-vigilia o de las interacciones sociales, entre otros (García-Belenguer et al., 2019; García Belenguer et al., 2020). Se han descrito diversas alteraciones neuropatológicas que favorecen la aparición y la evolución de la enfermedad, como la formación de placas de proteína β -amiloide en el cerebro. Esta característica y otras son comunes a las observadas en la Enfermedad del Alzheimer (EA) en las personas y es por eso por lo que animales como el perro, sirven de modelo natural para su investigación (Landsberg, Nichol y Araujo, 2012; Silva Torres y Castells Pérez, 2016; Martín Carrasco, 2019).

Actualmente, el aumento de la población geriátrica, tanto de perros como de gatos, como consecuencia de su cada vez más amplia esperanza de vida, ha traído consigo el aumento de enfermedades como el SDC, de manera que su prevalencia en la clínica cada día es mayor. Sin embargo, sigue siendo una enfermedad infradiagnosticada. Además, todavía no existe un método de diagnóstico estandarizado ni un tratamiento curativo, aunque sí se han desarrollado herramientas clínicas, que permiten detectar los posibles casos de forma más precoz, controlar la progresión de los mismos y mitigar los signos clínicos que se presentan con el fin de aumentar la calidad de vida de los pacientes (Silva Torres y Castells Pérez, 2016).

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El aumento de la población geriátrica de perros y de gatos, con la consecuente aparición de trastornos neurodegenerativos asociados a la edad, como el SDC; así como la creciente prevalencia del mismo, y la limitación de herramientas para un diagnóstico definitivo, han sido los elementos clave que han motivado la realización de este trabajo. De manera que, el objetivo de este trabajo fue realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre el SDC en ambas especies, con el fin de abarcar

los aspectos más relevantes de la enfermedad, para así contribuir en su reconocimiento y diagnóstico.

4. METODOLOGÍA

Para llevar a cabo la revisión bibliográfica se ha hecho uso de diferentes fuentes de información. A través de bases datos como Science Direct o Pubmed, con ayuda de palabras clave como: “Cognitive Dysfunction Syndrome”, “Alzheimer’s disease”, o “Cognitive Dysfunction Syndrome treatment”, se han obtenido los diferentes artículos científicos, procedentes de revistas científicas, congresos o tesis doctorales. Además, también se ha contado con el apoyo de numerosos libros referentes a la neurofisiología, la EA y al SDC, tales como “Neurociencia cognitiva” (Redolar Ripoll, 2014), “El Alzheimer. Guía práctica para entender y convivir con la enfermedad” (Martín Carrasco, 2019), “Síndrome de Disfunción Cognitiva canina” (García-Belenguer et al., 2019), “Síndrome de Disfunción Cognitiva Felina” (García-Belenguer et al., 2020), o “Puntos clave en la geriatría canina” (Silva Torres y Castells Pérez, 2016).

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. ASPECTOS NEUROFISIOLÓGICOS

El SN está constituido por una amplia red tisular altamente especializada. Recibe información y elabora las respuestas adecuadas para que el organismo se adapte a las diferentes situaciones y necesidades a las que se enfrenta. Para ello, desarrolla tres funciones básicas: (a) la sensitiva, que se encarga de captar, transformar y procesar los diferentes estímulos internos y externos; (b) la integradora, que elabora las respuestas adecuadas a los estímulos que recibe; y, por último, (c) la motora, que trasmite la respuesta elaborada hasta el órgano que la efectúa. Las respuestas pueden ser de diferente naturaleza, diferenciándose las reflejas y las conscientes, que dependen del estímulo y del lugar anatómico neuronal donde se integren. De forma general, las respuestas conscientes se integran en la corteza cerebral y las reflejas lo hacen en la médula espinal o el tronco del encéfalo. Es la integración conjunta de todos los estímulos lo que permite coordinar las funciones del organismo y adaptar el comportamiento a las necesidades del mismo (Aige Gil y Morales, 2012).

El SN se puede dividir en Sistema Nervioso Central (SNC) y Sistema Nervioso Periférico (SNP). El SNC está constituido por el encéfalo o cerebro y la medula espinal y el SNP por los ganglios y los nervios craneales y espinales. El encéfalo, a su vez, está formado por: la corteza cerebral (lóbulos piriforme, frontal, parietal, occipital y temporal), los ganglios basales (núcleos caudados, putamen y globo pálido), el sistema límbico (hipocampo y amígdala), el diencefalo (tálamo e hipotálamo), el tronco del encéfalo (mesencefalo, puente y bulbo raquídeo) y el cerebelo (Aige Gil y Morales, 2012; Redolar Ripoll, 2014).

El cerebro está compuesto por neuronas y células gliales. Ambas constituyen la unidad estructural y funcional del mismo. Las neuronas se encargan de recibir, procesar y transmitir la información. Están formadas por el soma o pericarion, el axón y las dendritas. Funcionalmente, se dividen en neuronas sensitivas, motoras e interneuronas. Las neuronas sensitivas forman las fibras aferentes de SNC y las motoras las fibras eferentes. Las interneuronas, que se dividen en interneuronas locales y de proyección, se encargan de conectar neuronas o diferentes regiones del cerebro, respectivamente. Por otra parte, las células gliales integran el principal soporte estructural de las neuronas, participan en el desarrollo y formación del cerebro, en los mecanismos de defensa inmunológicos y en la regeneración y reparación nerviosa. Se distinguen principalmente tres tipos de células gliales: los astrocitos, que realizan funciones de soporte físico a las neuronas, colaboran en el mantenimiento de su entorno químico para realizar de forma adecuada la transmisión neuronal y aíslan al SNC; los oligodendrocitos, que forman la mielina del SNC; y la microglía que está involucrada en la reparación de lesiones tisulares, es decir, actúa como los macrófagos del SNC (Aige Gil y Morales, 2012; Redolar Ripoll, 2014).

Las neuronas se comunican, principalmente, a través de unos lugares específicos y altamente especializados conocidos como sinapsis. Esta comunicación puede hacerse mediante señales químicas o eléctricas. Las sinapsis eléctricas se producen por un intercambio bidireccional de corriente eléctrica, mientras que las sinapsis químicas se hacen por medio de unos mensajeros o sustancias químicas denominadas neurotransmisores. Este tipo de sinapsis requiere de una neurona presináptica (libera el neurotransmisor), de una hendidura sináptica (espacio intercelular) y de un elemento postsináptico, que puede ser una neurona o un órgano efector. Las sinapsis químicas pueden excitar o inhibir las neuronas, y esto depende del tipo de receptor postsináptico y del neurotransmisor. Como receptores postsinápticos existen dos grandes familias: los receptores ionotrópicos y los metabotrópicos. Los primeros forman canales iónicos y permiten el paso de iones entre membranas. Los segundos modulan la transmisión sináptica y están asociados a proteínas G, las cuales activan enzimas que se encargan de producir los “segundos mensajeros” como el calcio (los “primeros mensajeros” son los propios neurotransmisores) (Lujan, 2004; Redolar Ripoll, 2014). Por otra parte, existen numerosos tipos de neurotransmisores como los aminoácidos, entre los que se encuentra el glutamato y el ácido γ -aminobutírico (GABA), la acetilcolina, las catecolaminas, como la dopamina y la noradrenalina, o las indolaminas, como la serotonina (Aige Gil y Morales, 2012; Redolar Ripoll, 2014) (Tabla 1).

Tabla 1. Principales neurotransmisores y sus acciones.

Aminoácidos	Glutamato	Uno de los neurotransmisores excitatorios predominantes del SNC. Participa en la transmisión neuronal y en el metabolismo intermediario. Puede actuar sobre diferentes receptores, como el receptor NMDA, que es de tipo inotrópico y está implicado en la plasticidad sináptica y en los procesos de aprendizaje y memoria. El glutamato es el principal mediador de la información motora, cognitiva, emocional, sensorial e interviene en la formación de la memoria y su recuperación. Está relacionado con muchas patologías neurodegenerativas en medicina humana, como la EA (Redolar Ripoll, 2014; Jiménez-Balado, 2021).
	Ácido γ-aminobutírico (GABA)	Principal neurotransmisor inhibitorio del SNC. Está asociado a procesos del sueño, tonicidad muscular o la visión. Está implicado en algunos tipos de demencia. Su precursor es el glutamato (Redolar Ripoll, 2014; Payares, 2020).
Acetilcolina	Participa en la transmisión sináptica del SNC y del SNP. Puede excitar o inhibir en función del tipo de sinapsis. Actúa sobre dos tipos de receptores, los nicotínicos (ionotrópicos) y los muscarínicos (metabotrópicos). Está implicada en diferentes funciones como la realización de movimientos voluntarios musculares o la actuación sobre el sistema nervioso autónomo controlando, por ejemplo, el funcionamiento visceral. Además, participa en el sueño REM o paradójico, la conciencia, el aprendizaje o en la formación de recuerdos y de la memoria (actúa en gran medida sobre el hipocampo). También media en la percepción del dolor (Redolar Ripoll, 2014; Castellero Mimenza, 2021a).	
Catecolaminas	Dopamina	Regula numerosas funciones cerebrales y motoras, así como procesos cognitivos y emocionales complejos. Es el neurotransmisor principal del sistema cerebral del refuerzo y la recompensa, y está implicado en la regularización de la memoria. En concreto, se encarga de la duración de la información que posteriormente formará los recuerdos. La dopamina activa el hipocampo y permite que se retenga la información (Redolar Ripoll, 2014; Regader, 2021).
	Noradrenalina	Actúa en diversas partes del cerebro y está involucrada en numerosas funciones. No solo actúa a nivel cerebral, sino que también actúa en el sistema endocrino, como hormona. Está

		implicada en los procesos de atención y permite que el cerebro seleccione la información importante para poder realizar funciones determinadas (esto se produce cuando la noradrenalina actúa sobre la amígdala). Mantiene el estado de vigilia y el nivel de conciencia y favorece las respuestas motoras en situaciones de huida o lucha. Además, participa activamente junto con la dopamina en procesos de memoria, aprendizaje y recompensa (Redolar Ripoll, 2014; Castellero Mimenza, 2021b).
Indolaminas	Serotonina	Se trata de un neurotransmisor que se sintetiza a partir del triptófano. Está implicada en los estados de ánimo, tanto positivos como negativos; en la regularización de la agresividad, inhibiéndola, y en el ciclo del sueño (Redolar Ripoll, 2014; Torres, 2021).

5.2. COGNICIÓN: APRENDIZAJE Y MEMORIA

El SN tiene la capacidad de “cambiar” y a esa capacidad se le conoce como plasticidad neuronal. No solo cambia durante el desarrollo embrionario, sino que también lo hace a lo largo de la vida de los organismos. El cambio que se origina en el sistema nervioso es el resultado de las experiencias, y estas son las que establecen las diferentes conductas (Ortega Loubon y Franco, 2010).

La cognición es la capacidad que tienen algunos seres vivos para obtener información del entorno, procesarla, interpretarla y darle un significado. En definitiva, la cognición permite la adaptación. En la cognición intervienen diferentes procesos, entre ellos: el aprendizaje y la memoria, que contribuyen y permiten la adaptación al medio. Al mismo tiempo, existen diferentes formas de aprendizaje, diferentes tipos de memoria y diferentes tipos de estructuras, mecanismos celulares y moléculas implicados en ambas funciones cognitivas. Más concretamente, el aprendizaje se define como la exposición del individuo a una nueva experiencia, mientras que la memoria es el proceso mediante el cual el conocimiento adquirido durante el aprendizaje es procesado, almacenado y recordado, dejando huella en el cerebro (Ortega Loubon y Franco, 2010; Snitcofsky, 2016; Figueroba, 2021).

El aprendizaje puede dividirse, principalmente, en dos tipos, el aprendizaje no asociativo y el asociativo. El primero hace referencia al aprendizaje que ocasiona un cambio en la conducta tras la exposición a un único estímulo, mientras que el segundo se asocia a dos o más estímulos, es decir, es el resultado de la asociación de un conjunto de estímulos (Snitcofsky, 2016).

En cuanto a la memoria, existen diferentes tipos, como: la memoria sensorial o a muy corto plazo, la memoria a corto plazo y la memoria a largo plazo. La memoria a largo plazo, a su vez, se puede

clasificar, como: memoria implícita, que engloba las habilidades motoras, ciertos procedimientos y reglas, y es inconsciente; y memoria explícita, que almacena conocimientos (lugares, hechos, objetos), y es consciente. La memoria implícita se adquiere por medio de diferentes aprendizajes y afecta a diferentes regiones cerebrales, como la amígdala (memoria del miedo) o el cerebelo, aunque la mayor parte de las veces este tipo de memoria implica a los reflejos. La memoria explícita, por su parte, involucra al hipocampo, la amígdala, la corteza cerebral y el diencefalo. Dentro de estas partes, la corteza cerebral, y en especial, la corteza entorrinal (lóbulo temporal) tiene una doble función en el procesamiento de la información: es la principal fuente de entrada y salida del hipocampo. Además, cabe nombrar que la memoria explícita incluye la memoria espacial (Ortega Loubon y Franco, 2010; Snitcofsky, 2016; García-Allen, 2021).

La formación de la memoria comprende procesos muy complejos, en los cuales la transmisión sináptica entre neuronas es muy importante. La memoria se genera debido a cambios en las sensibilidad de estas transmisiones y estos cambios son los que dan origen a nuevas vías o vías más sencillas de transmisión de señales a través de las neuronas. A estas nuevas vías o vías más sencillas se les conoce como “huellas de memoria”. Es por medio de estas huellas y su activación, como la mente es capaz de reproducir los recuerdos (Ortega Loubon y Franco, 2010; Snitcofsky, 2016).

Existen dos fenómenos que podrían estar asociados a los mecanismos de memoria y aprendizaje, que son la potenciación y la depresión prolongada. En especial, la potenciación prolongada se ve como uno de los mecanismos que utiliza el cerebro, en concreto el hipocampo, para formar y almacenar diferentes tipos de memoria, en especial la de tipo explícito. Además, desde el punto de vista molecular, ciertos neurotransmisores como la acetilcolina, la dopamina o el glutamato, entre otros, están especialmente implicados en el aprendizaje y la memoria. En concreto, destaca el papel de los receptores NMDA, que son considerados esenciales para la plasticidad y la formación de la memoria en el hipocampo, así como los segundos mensajeros como el calcio, el magnesio, los factores de transcripción genética o las proteínas quinasas (Snitcofsky, 2016).

Sin embargo, existen factores, que unidos a edades avanzadas, pueden afectar de manera negativa a todo el procedimiento cognitivo y son el origen de enfermedades degenerativas como el Síndrome de Disfunción Cognitiva (SDC).

5.3. SÍNDROME DE DISFUNCIÓN COGNITIVA EN EL PERRO Y EN EL GATO

El SDC, también conocido como deterioro neuropsicológico, demencia, senilidad, “estados demenciales” o, más coloquialmente, “Alzheimer del perro y el gato”, es una patología neurodegenerativa progresiva que afecta al sistema nervioso central de los animales de compañía de edad avanzada. Se caracteriza por una serie de cambios en el comportamiento y por un declive

cognitivo progresivo. Los signos clínicos más frecuentes incluyen: la desorientación, la disminución o alteración de las interacciones sociales, los cambios del ciclo sueño-vigilia y el nivel de actividad, y la pérdida de hábitos higiénicos.

La prevalencia del SDC es cada vez mayor, debido a que la población de perros y gatos de edad avanzada crece como consecuencia del aumento de su esperanza de vida. Actualmente, no existe un sistema de diagnóstico estandarizado, pero sí cuestionarios que permiten detectar posibles casos a partir de los signos clínicos y controlar la progresión de los mismos. A pesar de ello, el SDC sigue siendo una patología infradiagnosticada.

El SDC es una enfermedad sin cura, por lo que su tratamiento se centra, principalmente, en atenuar los signos clínicos, tratar las patologías subyacentes, como el dolor, y disminuir el estrés, a través del manejo del entorno, la dieta y el uso de fármacos (González-Martínez et al., 2012a; Ibáñez Talegón, 2013; García-Belenguer et al., 2019; Amat Grau y Le Brech, 2020; García-Belenguer et al., 2020; Ibáñez Talegón y Morillas Díaz, 2021).

5.3.1. ETIOPATOGENIA

El envejecimiento cognitivo de los animales de compañía, tanto en el perro como en el gato, al igual que en los humanos, es complejo y no lineal. De esta manera, se puede hablar de animales que apenas desarrollan un declive cognitivo, otros que lo desarrollan levemente y, finalmente, los que desarrollan alteraciones graves de la función cognitiva. Estos últimos serían los que mostrarían un cuadro de envejecimiento patológico, similar a lo que sucede en la demencia de los humanos (García-Belenguer et al., 2019 y 2020).

Existen diferentes mecanismos, alteraciones o lesiones que favorecen la aparición y evolución del SDC. La mayoría son similares en el perro, en el gato y en las personas. Los más relevantes que pueden intervenir en el desarrollo del SDC, son:

- **Acúmulo de Proteína β -amiloide ($A\beta$):** la $A\beta$ deriva del metabolismo natural de la proteína precursora del amiloide (PPA). La PPA presenta características propias de una proteína de membrana, es decir, su función consiste en promover la supervivencia de las neuronas. Actúa uniéndose a la membrana celular o segmentándose, pero cuando se da una situación patológica, la proteína es dividida por lugares incorrectos y se forman y acumulan los péptidos de $A\beta$ -amiloide ($A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$). El acúmulo de proteína $A\beta$ en el cerebro se relaciona con la pérdida de habilidades cognitivas. Este efecto podría estar relacionado tanto con la alteración de la apertura de los canales de receptores de NMDA del glutamato, como con la alteración homeostática o el aumento del uso de colina, lo que conduce a que los niveles de acetilcolina disminuyan (Cummings, 1996). Además, también presenta un efecto neurotóxico, lo que puede llevar a la muerte neuronal, y por lo tanto, a un avance del SDC.

En perros con esta enfermedad, al igual que en los humanos, esta proteína forma unas placas seniles, similares a las de la EA, pero con una menor densidad. En gatos, también se han podido observar estas placas, aunque con una densidad menor que en perros. La A β se acumula, principalmente, en el hipocampo y la corteza frontal (prefrontal, entorrinal y parietal), tal y como ocurre en la EA. (Landsberg, Nichol y Araujo, 2012, Caviedes Vergara, 2018).

- **Angiopatia amiloide:** se trata de la acumulación de proteína A β de manera difusa o en forma de placas en las paredes de los vasos sanguíneos cerebrales. El A β genera daños en la barrera hematoencefálica y el endotelio vascular, pudiendo provocar vasoconstricción e hipoperfusión cerebral crónica (Azkona, 2005).
- **Estrés oxidativo:** el SNC es muy vulnerable al daño oxidativo, ya que requiere de altos niveles de oxígeno y energía, y presenta un déficit de métodos de defensa antioxidantes en comparación con otros tejidos. Además, el cerebro es el órgano más vulnerable ya que las neuronas tienen una baja capacidad para dividirse. Con la edad, las enzimas antioxidantes disminuyen y pueden llegar a generar, por ejemplo, la peroxidación de los lípidos o el desarrollo de procesos de disfunción neuronal (Azkona, 2005). Cabe destacar que existen estudios, como los llevados a cabo por Praticò et al. (2001), que podrían demostrar que el daño oxidativo puede ser la causa de la posterior acumulación de A β .
- **Alteraciones del sistema colinérgico:** tanto en el envejecimiento normal como en el SDC, se da una disfunción del sistema colinérgico la cual se relaciona con un deterioro cognitivo. En concreto, se producen alteraciones en la expresión y actividad de las enzimas específicas del sistema, tales como la colina acetiltransferasa (ChAT) y la acetilcolinesterasa (AChE). Ambas enzimas son muy importantes en la transmisión colinérgica, ya que están implicadas en la biosíntesis de la acetilcolina, y su carencia puede ser una de las causas de los estados de demencia. En los pacientes con SDC la presencia de estas sustancias se reduce en gran medida, sobre todo en las áreas cerebrales del hipocampo y la corteza cerebral. Además, ocurre lo mismo con los receptores nicotínicos y muscarínicos, ambos disminuidos en los cerebros afectados por SDC. Toda esta escasez de sustancias, enzimas y receptores, provoca una pérdida de la capacidad de memoria y aprendizaje (Kihara y Shimohama, 2004; Azkona, 2005; Orta-Salazar, 2014).
- **Alteraciones del sistema dopaminérgico:** controla los procesos cognitivos en el área mesocortical del encéfalo, a través de la acción de la dopamina. La dopamina se produce de manera secuencial a partir del aminoácido tirosina, mediante la acción de la enzima tirosinohidroxilasa (TH), que permite la síntesis de la dopamina mediante el paso de la

tirosina a dopamina. Posteriormente, la dopamina es degradada por otras dos enzimas: la monoaminoxidasa de tipo B (MAOB) y la catecol-O-metiltransferasa (COMT). Alteraciones en este sistema, puede llevar a cambios en la conducta. En el SDC, se han observado niveles bajos de dopamina, pudiendo tener como origen un aumento de los niveles de MAOB o una disminución de la enzima TH (Azkona, 2005; Redolar Ripoll, 2014).

- **Redes u ovillos neurofibrilares (NFT):** las redes u ovillos neurofibrilares están compuestas por formas hiperfosforiladas de proteína TAU (proteína que, en situación normal, está involucrada en el equilibrio neuronal) asociada a microtúbulos, que se acumulan en el medio intracelular. Estas formaciones están relacionadas con la disfunción neuronal y con la patogénesis de la EA. Su presencia, junto con las placas de A β , se consideran parte fundamental en el origen y desarrollo de la enfermedad en humanos. Sin embargo, aunque las fosforilación de la proteína TAU también puede darse en los cerebros del perro y el gato, no se ha observado la formación de las redes u ovillos. Esto podría deberse a que la secuencia de la proteína TAU en estos animales es diferente a la de los humanos, que la formación de las redes se dé de manera más tardía o que se formen la redes, pero que no maduren. Esta es una de las principales diferencias que se establecen entre el SDC y la enfermedad del Alzheimer en los humanos (Azkona, 2005; Chu, 2012; Caviedes Vergara, 2018).

En resumen, la aparición de placas A β (con las consecuencias que conlleva su presencia en determinadas zonas cerebrales, relacionadas con las tareas de aprendizaje y memoria), el daño que se genera en los vasos cerebrales, la disminución de determinados neurotransmisores (como la dopamina o a la acetilcolina, necesarios para llevar a cabo muchos procesos cognitivos) y el daño oxidativo cerebral, son las causas neuropatológicas más importantes relacionadas con el desarrollo del SDC en el perro y en el gato.

Aunque en perros y gatos todavía no se ha demostrado, todo esto podría tener una base genética, como ocurre en la EA. En humanos, esta enfermedad se considera que está asociada a dos riesgos importantes, el envejecimiento y la genética. La EA puede dividirse, en función del momento de aparición, en EA temprana (antes de los 60 años) y EA tardía (después de los 70). Ambas formas han sido investigadas genéticamente. En el caso de la EA temprana, se considera que el patrón de herencia es de tipo autosómico dominante, es decir, no se trataría de una enfermedad ligada al sexo, pero sí que puede presentarse en la mitad de la descendencia. A lo largo del tiempo se ha descubierto que esta forma puede estar generada por mutaciones en tres genes: el que codifica a la proteína precursora del péptido β -amiloide (APP), al de la presenilina 1 (PSEN1) y al de la presenilina 2 (PSEN2). En cuanto a la forma tardía, que es la más común, ya que supone el 95% de los casos, se

diferencia de la temprana, en el patrón genético implicado que es muy heterogéneo y no determinante. Aun así, existe un gen, el que codifica a la apolipoproteína E (APOE), que se relacionada de manera constante con la presentación de la enfermedad. Este gen codifica a tres isoformas $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$, de las cuales la $\epsilon 4$ está incrementada en pacientes con EA, lo que supone multiplicar el riesgo de padecer la enfermedad entre 1,5-5,6 veces más con respecto a la población general total. Sin embargo, es importante destacar que el 40-50% de los pacientes no posee ningún alelo APOE, lo que podría deberse a que existen otros genes relacionados con la enfermedad (Setó-Salvia y Clarimón, 2010).

5.3.2. CUADRO CLÍNICO

La capacidad cognitiva de los perros y los gatos disminuye con la edad y pueden observarse ciertos signos que hagan pensar que se trate de un SDC, pero no se puede descartar la posibilidad de que algunos de esos signos, solo sean consecuencia del envejecimiento normal de los animales o de enfermedades subyacentes (García-Belenguer et al., 2019 y 2020; Ibañez Talegón, 2021).

El SDC se caracteriza por una serie de cambios en el comportamiento, que se pueden resumir en los siguientes signos clínicos: la disminución de la actividad, la alteración del ciclo sueño-vigilia, la desorientación, la falta de interacción social, la ansiedad, la pérdida de hábitos higiénicos y los problemas de aprendizaje y memoria. Estos signos clínicos se recogen y conocen bajo las siglas del acrónimo inglés DISHA (*Disorientation, Interactions, Sleep-wake, Houstraining, Activity, Anxiety*) (García-Belenguer et al., 2019 y 2020; Ibañez Talegón, 2021) (Tabla 2).

Tabla 2. Signos clínicos del SDC (modificado de García-Belenguer et al., 2019, pp. 21; García-Belenguer et al., 2020., pp. 21).

	PERRO	GATO
D (Disorientation)	<ul style="list-style-type: none"> - Mirada perdida. - Se pierden en casa o el paseo. - Permanecen en el lado equivocado de la puerta. - Bloqueo frente a obstáculos. - Dificultad para reconocer gente o animales familiares. 	
I (Interactions)	<ul style="list-style-type: none"> - Evita el contacto social e hiperapego con el propietario. - Disminución del comportamiento de saludo. - Irritabilidad o agresividad. 	
S (Sleep-Wake)	<ul style="list-style-type: none"> - Duerme menos por la noche: aumento de vocalizaciones, deambular... - Incremento del tiempo de sueño por el día. 	
H (Houstraining)	<ul style="list-style-type: none"> - Orina/Defeca en lugares donde no lo hacía, incluso en su zona de descanso, en presencia o ausencia del propietario. - Falta de señales de aviso o marcaje. 	<ul style="list-style-type: none"> - Orina/Defeca fuera de la bandeja en presencia o ausencia de los propietarios.

	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución de la capacidad de llevar a cabo ordenes o tareas aprendidas. - Pérdida de inhibición social y mostrar conductas, como robar comida de la mesa, cuando antes no lo hacía. - Incapacidad o lentitud para aprender nuevas tareas.
A (Activity)	<ul style="list-style-type: none"> - Disminuida (apatía): disminución de actividad/juego/exploración o disminución de la “higiene personal” o acicalamiento. - Aumentada (cuadros avanzados): comportamientos repetitivos, como vocalización estereotipada, o deambular por casa sin rumbo.
A (Anxiety)	<ul style="list-style-type: none"> - Vocalizaciones + agitación. - Miedo/Fobia a estímulos auditivos, visuales, lugares o personas. - Ansiedad por separación (APS).

La desorientación en los perros y los gatos se puede manifestar de diversas formas que incluyen: la mirada perdida, la dificultad para encontrar la comida en el suelo, el hecho de perderse por la casa o durante el paseo, quedarse bloqueados y no poder rehuir de los obstáculos, dificultad para reconocer a gente o a otros animales, se equivocan en el lado de las puertas o accesos a otras estancias...Además, a los gatos les cuesta encontrar su bandeja para orinar o defecar y deambulan mucho por la casa (Azkona, 2005; González Martínez et al., 2012a; García-Belenguer et al., 2019 y 2020).

En cuanto a la pérdida de interacciones sociales, ambas especies lo manifiestan con alteraciones en las relaciones con sus propietarios y otros animales, pudiendo ser menos sociables, estar más irritados, o incluso, ser agresivos. Suele disminuir el comportamiento de saludo cuando los dueños llegan a casa, muestran apatía ante el juego y puede disminuir la búsqueda de contacto con las personas. En algunos casos, puede darse la situación contraria y mostrar aumento del apego hacia sus propietarios (Azkona, 2005; González Martínez et al., 2012a; García-Belenguer et al., 2019 y 2020).

Los perros y gatos con SDC presentan cambios en el ciclo sueño-vigilia. Lo más habitual es que no duerman lo suficiente por las noches, deambulan mucho por la casa, gimotean, rascan superficies o ladran y maúllan mucho. El aumento de los ladridos y maullidos suelen ser la respuesta a estímulos que les generan miedo o estrés o puede ser un intento de querer despertar al propietario, entre muchas otras causas. Al no dormir por las noches, los animales se muestran menos activos y alargan los periodos de sueño durante el día (Azkona, 2005; González Martínez et al., 2012a; García-Belenguer et al., 2019 y 2020).

La pérdida de los hábitos higiénicos es uno de los motivos más frecuentes de consultas veterinarias en animales mayores que nunca orinaban o defecaban en casa o fuera de su bandeja. En el SDC es habitual observar que orinen o defequen en casa en lugares donde antes no lo hacían o fuera de la

bandeja y en presencia o ausencia del dueño. Además, en el caso de los perros también se observa cómo orinan o defecan después de venir del paseo o en su lugar de descanso e incluso que no son capaces de dar las señales de aviso o de realizar las conductas de marcaje que solían hacer. También, en ambas especies, disminuye la capacidad para llevar a cabo tareas aprendidas (por ejemplo, dormir fuera de su zona de descanso), disminuye la receptividad para realizar determinadas acciones o, incluso, muestran lentitud o incapacidad para aprender nuevos ejercicios (Azkona, 2005; González Martínez et al., 2012a; García-Belenguer et al., 2019 y 2020).

A las macotas de edad avanzada les cuesta mucho adaptarse a los cambios, de manera que esta inadaptación conduce a un estado de ansiedad, la cual es muy característica en animales con SDC. Los animales la demuestran con el aumento de las vocalizaciones, el miedo a determinados lugares, estímulos o personas, o el desarrollo de cuadros de ansiedad por separación. Esta última puede deberse a que al presentar problemas orgánicos asociados a la enfermedad, el animal no tolere estar solo y busque la constante compañía del propietario. Además, esta ansiedad suele fomentarse con los castigos que los propietarios imponen, creyendo que son la solución para evitar esas conductas “erróneas” de su animal (Azkona, 2005; González Martínez et al., 2012a; García-Belenguer et al., 2019 y 2020).

Normalmente los animales con SDC presentan un grado de actividad reducida, juegan o exploran menos, e incluso, disminuye su capacidad de acicalamiento o higiene “personal”. Sin embargo, en los casos más avanzados de la enfermedad, la actividad suele estar aumentada o se pueden dar comportamientos repetitivos y estereotipados. Además, al igual que en la EA, los animales pueden presentar anosmia (García-Belenguer et al., 2019 y 2020).

5.3.3. DIAGNÓSTICO

El SDC es una enfermedad infradiagnosticada, tanto en el perro como en el gato, ya que la mayor parte de los cuadros se asocian, de manera errónea, con una “normalidad” debido a la edad del animal y su envejecimiento. Sin embargo, la prevalencia de la enfermedad cada vez es mayor y esto se debe en gran medida al aumento de la esperanza de vida de los animales. En el caso de los perros, la prevalencia oscila aproximadamente entre un 14-35 % de afectados en la población senil, la que se puede definir como aquella que alcanza el último 25% de su esperanza de vida (Silva Torres y Castells Pérez, 2016). En el caso de los gatos, la prevalencia oscila desde un 35% en animales de más de 10 años, hasta un 50% en los mayores de 15 años (García-Belenguer et al., 2019 y 2020).

El diagnóstico clínico del SDC se determina una vez se han descartado aquellas causas del comportamiento u orgánicas que puedan asemejarse en signos a esta enfermedad. No obstante, en algunos casos pueden darse este tipo de problemas como la causa primaria, pero no se puede

descartar la posibilidad de que exista un SDC concurrente (Azkona, 2005; García-Belenguer et al., 2019 y 2020).

A nivel clínico, todavía no existen pruebas estandarizadas con las que se pueda diagnosticar de manera definitiva la enfermedad, el único diagnóstico definitivo es el estudio *post mortem*. Sin embargo, existen test o cuestionarios, que incluyen los signos clínicos más determinantes del SDC y aunque sean en cierta manera algo subjetivos, ayudan a la detección de posibles casos y al seguimiento de los mismos. Además, a través de la exploración física, las analíticas sanguíneas y las pruebas por imagen se puede realizar un diagnóstico de exclusión que permita acercarse a un posible diagnóstico definitivo (Azkona, 2005; García-Belenguer et al., 2019 y 2020).

5.3.3.1. CUESTIONARIOS

En la actualidad, en perros los cuestionarios validados que más se utilizan son el CADES (Canine Dementia Scale) y el CCDR (Canine Cognitive Dysfunction Rating Scale).

- **CADES:** Permite determinar la progresión y gravedad de la enfermedad, a través de 17 puntos, distribuidos en cuatro categorías del comportamiento (orientación espacial, interacciones sociales, ciclo sueño-vigilia y eliminación inadecuada). A cada una de estas categorías se le atribuye una puntuación, la cual varía en función de la propia categoría y de la frecuencia de aparición de cada uno de los puntos que las componen. Para determinar el grado de demencia final, se hace el sumatorio de todo y en función del resultado, pueden darse las siguientes posibilidades: envejecimiento normal, SDC leve, SDC moderado y SDC grave (Madari et al., 2015).
- **CCDR:** Permite evaluar el SDC mediante una escala clínica compuesta por 13 puntos que recogen signos comportamentales relacionados con: la orientación, la memoria, el estado de ánimo, la alteración del olfato y la locomoción. También se basa en un sistema de puntuación que tiene en cuenta la frecuencia de aparición de los signos (Salvin et al., 2011).

En el caso de los gatos, todavía no se han desarrollado cuestionarios validados, de manera que la forma común de detectar el SCD felino en la clínica es mediante el diagnóstico por exclusión complementado con “*checklists*” que recojan los signos clínicos característicos de la enfermedad (Landsberg, Denenberg y Araujo, 2010).

Es recomendable el uso de este tipo de cuestionarios o la aplicación de las “*checklists*” en todos los animales a partir de una edad, tanto si presentan signos manifiestos de SDC como si no. En los perros, es interesante realizarlos a partir de los 9 años y en gatos a partir de los 10 años (García-Belenguer et al., 2019 y 2020).

La revisión de los posibles signos clínicos, en ambas especies, una vez empiezan a presentarse, debe realizarse con cierta frecuencia, ya que la progresión de los mismos puede llegar a darse en periodos inferiores a 6 meses (García-Belenguer et al., 2019 y 2020).

5.3.3.2. TESTS NEUROPSICOLÓGICOS

Este tipo de test se realiza en laboratorio para valorar el envejecimiento cerebral de los animales sobre las diferentes habilidades cognitivas. Para ello utilizan varios protocolos que se basan en objetos y localizaciones, con ayuda de un aparato estandarizado que permite mostrar al animal esos objetos en las diferentes localizaciones. Este tipo de test permite no solo detectar a los animales con SDC de manera más temprana y objetiva, sino que también permite determinar diferencias cognitivas relacionadas con la edad, establecer comparaciones con diferentes patologías e implantar nuevos tratamientos para la enfermedad. Se pueden llevar a cabo tanto en perros como en gatos (Landsberg, Denenberg y Araujo, 2010; Rosado et al., 2012a).

Existen muchos tipos de test neuropsicológicos como son:

- **Aprendizaje de enfoque de recompensa (*Reward Approach Learning*):** el objetivo de esta prueba es enseñar a los animales a utilizar la visión para el reconocimiento de una recompensa. Se utilizan dos pozos, en uno de ellos está la recompensa y el animal tiene que localizar ese pozo (Cummings et al., 1996a).
- **Aprendizaje de enfoque de objeto (*Object Approach Learning*):** el objetivo de esta prueba es similar a la anterior, pero en este caso se añade un objeto para cubrir la recompensa y así entrenar al animal en la habilidad para desplazar objetos. Para evitar que utilicen el olfato, ya que el propósito es que utilicen su propio criterio, se cubren los pozos con el mismo tipo de alimento (Cummings et al., 1996a).

Estas dos primeras pruebas suelen ser el entrenamiento previo para realizar las demás, y que con ellas el animal entrene las habilidades básicas necesarias para acercarse a los objetos y desplazarlos con el fin de conseguir una recompensa.

- **Aprendizaje de discriminación visual (*Visual Discrimination Learning*):** el objetivo de esta prueba es que el animal relacione un objeto específico, de dos que se le presentan, con una recompensa. Es decir, tiene que asociar qué objeto es el correcto y si lo consigue es recompensado (Cummings et al., 1996a y 1996b).
- **Aprendizaje inverso (*Reversal Learning*):** esta prueba se realiza después de haber hecho la anterior, ya que en este caso el objeto previamente incorrecto y no premiado, pasa a ser el correcto. El objetivo es evaluar la función ejecutiva del animal o medir la capacidad que tiene

para cambiar una respuesta o acción previamente aprendida, la cual se ve afectada con la edad (Cummings et al., 1996a y 1996b).

- **Aprendizaje de reconocimiento de objetos (*Object Recognition Learning*):** en esta prueba se mide la capacidad de reconocimiento de objetos utilizando un procedimiento diferido de no coincidencia con la muestra. Esto consiste en que al animal primero se le presenta un objeto (muestra) que cubre una recompensa, y pasado un tiempo (lo que tarda el animal en consumir la recompensa + 10 segundos fuera de la vista del animal), se le presentan dos objetos, uno nuevo, que contiene la recompensa y otro igual que el que ha visto antes (muestra), sin recompensa. El objetivo de la prueba es que al animal reconozca el objeto de la muestra, y desplace el objeto nuevo (Cummings et al., 1996a y 1996b).
- **Aprendizaje espacial (*Spatial Learning*):** se trata de una variación de la prueba anterior, en la que al animal se le presenta primero un objeto con una recompensa y pasado un rato (lo que tarda el animal en consumir la recompensa + 10 segundos fuera de la vista del animal), se le presentan dos objetos idénticos y el sujeto es recompensado por localizar el objeto en el lado opuesto al utilizado en la primera parte de la prueba (Cummings et al., 1996a).

Se ha observado que los perros con edad avanzada presentan peores resultados en las pruebas de aprendizaje inverso y en la de reconocimiento de objetos, pero no ocurre lo mismo con la de aprendizaje por discriminación visual. Además, a partir de esta prueba se ha podido observar la diferencia que existe entre animales sin deterioro cognitivo y animales con deterioro, algo que también se hace evidente con la prueba de aprendizaje inverso. Generalmente, si un animal obtiene malos resultados en la primera prueba, en la segunda también los obtendrá. Es verdad, que no se ha encontrado relación entre la edad y la capacidad de aprendizaje, algo que sugiere que animales de edad avanzada siguen estando motivados para aprender, de manera que suelen ser capaces de aprender a reconocer objetos (Cummings et al., 1996a y 1996b).

Todas estas pruebas se han realizado mayoritariamente en perros, ya que la investigación en gatos está menos avanzada. Según Landsberg y colaboradores (2010), se están desarrollando pruebas neuropsicológicas y protocolos de evaluación para gatos, idénticas a las que ya se hacen en perros, y que por lo tanto, permitirán establecer comparaciones entre ambas especies. Aunque estas investigaciones todavía están en desarrollo, ya hay datos que apoyan firmemente la existencia del SDC en gatos.

Además de evaluar mediante estos test la capacidad de aprendizaje y memoria, existen otros que permiten estudiar los cambios de comportamiento observados en los animales con SDC. Hay estudios que demuestran que el comportamiento de tipo espontáneo, que incluye la locomoción, la exploración o las interacciones sociales, se ve afectado con la edad y el estado cognitivo de los

animales. Se han desarrollado test que permiten evaluarlo, tales como los llevados a cabo por Rosado y colaboradores (2012a y 2012b). En estos estudios, se utilizaron cuatro grupos de perros, divididos según su edad y estado de salud, es decir, se sometieron al estudio a perros jóvenes, medianos y geriátricos, con y sin SDC, y además, dentro del grupo de los animales afectados por la enfermedad se clasificaron a los animales en leves y graves. A todos los animales se les realizaron las mismas pruebas, que fueron: el test de open-field (se valoró la conducta del animal en ausencia de estímulos), el test de interacción con persona (se valoró la conducta del animal en presencia de una persona desconocida), el test de curiosidad (se valoró la conducta de exploración hacia tres objetos nuevos) y el test del espejo (se valoró la conducta en presencia de un espejo, que refleja su propia imagen).

Los resultados que se obtuvieron, demostraron que los animales con SDC grave presentaban un comportamiento hiperactivo, aunque en la prueba del espejo no fue así, ya que permanecieron más tiempo, lo que sugirió una falta de adaptación a su propio reflejo. Además, también mostraron la realización de actividades inespecíficas, como la exploración repetitiva de la esquinas. Los perros con SDC leve mostraron un comportamiento similar en cuanto acciones repetitivas e inespecíficas, pero su patrón de exploración y locomoción era más semejante al de los individuos sanos (Rosado et al., 2012a y 2021b).

En la actualidad, una de las líneas de investigación del SDC en animales de compañía se centra en conseguir adaptar los test neuropsicológicos y de actividad espontánea al entorno clínico, ya que hasta el momento el diagnóstico del SDC depende casi en exclusiva de los cuestionarios basados en las observaciones de los propietarios, y que en mayor o menor medida dependen de la subjetividad de los mismos. Considerando que la prevalencia de la enfermedad es creciente, es necesario desarrollar herramientas que permitan un diagnóstico más objetivo. Con este fin investigadores del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza y el Hospital Veterinario Universitario Rof Codina, han desarrollado dos test cognitivos simples en los que se evaluó el efecto de la edad y la severidad de la disfunción cognitiva en un ambiente de clínica veterinaria, hallándose diferencias relativas a la edad y el estado cognitivo de los perro evaluados (González-Martínez et al., 2012b).

5.3.3.3. ANÁLISIS CLÍNICOS: BIOMARCADORES

Una de las herramientas más útiles para el diagnóstico del SDC es la detección de biomarcadores de neurodegeneración tanto en la sangre como en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

En perros, uno de los biomarcadores que más se analiza y estudia es la proteína A β plasmática, en sus formas A β_{40} y A β_{42} , así como el ratio entre los dos péptidos (A β_{40} /A β_{42}). Estos parámetros se presentan elevados en pacientes con formas leves de la enfermedad. Algo que no ocurre en los casos

más graves, donde los niveles vuelven a disminuir debido a la deposición de los mismos en el cerebro (González-Martínez et al., 2011; Silva Torres y Castells Pérez, 2016).

En pacientes con EA, es más habitual el estudio del LCR para analizar las proteínas A β_{42} , tau total (T-Tau) y la tau fosforilada (P-tau). En ellos, la A β_{42} presenta niveles bajos (Monge-Argilés et al., 2012). En el LCR, además, se pueden medir los niveles de albúmina en el LCR. En humanos, los pacientes con lesiones vasculares cerebrales y enfermedades como el Alzheimer presentan altos niveles de la misma (Rodríguez García, 2015). Sin embargo, en el caso de los perros, hay estudios que demuestran que los niveles de A β_{42} en el LCR están aumentados en pacientes que presentan dificultades en las acciones de aprendizaje y memoria (Borghys et al., 2017). Así pues, el análisis del LCR puede ser muy determinante en el diagnóstico precoz del SDC. No obstante, hay que tener en cuenta el coste elevado de este tipo de pruebas y los posibles riesgos que conllevan, por lo que no es muy habitual su realización en animales. Debido a esta circunstancia, se están investigando otra serie de pruebas que puedan ser igualmente válidas para un diagnóstico precoz de la enfermedad, pero más factibles para los dueños y los animales.

Vikartovska et al. (2021) han llevado a cabo un estudio en perros en el que analizan una serie de biomarcadores en la sangre y con el que han obtenido resultados relevantes. Han demostrado que animales que presentaban un trastorno cognitivo leve, previamente determinado con CADES, mostraban en sus análisis bioquímicos elevados niveles de enzimas hepáticas (AST y ALT) y niveles reducidos de sodio y cloruro. Además, también se determinaron parámetros como los biomarcadores de neurodegeneración (proteína TAU, A β_{42} y NFL - “*Neurofilament Light Chain*”), donde se demostró por primera vez que animales con este tipo de trastornos presentaban niveles altos de NFL, algo que hasta ahora sólo se había demostrado en trastornos neurodegenerativos en personas. También es importante destacar que en perros con lesiones cerebrales hemorrágicas, se ha observado la presencia de proteinuria, lo que podría significar que a través de la orina podría ser posible un diagnóstico temprano de pacientes con SDC (Kerwin et al., 2017).

5.3.3.4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como parte fundamental del diagnóstico por exclusión, es necesario realizar un diagnóstico diferencial con aquellas patologías o problemas del comportamiento que se asemejan en signos al SDC. Para ello, antes de realizar las pruebas más específicas para el SDC citadas en los apartados anteriores, es necesario llevar a cabo una anamnesis exhaustiva que recoja toda la información necesaria acerca del paciente (qué le pasa, desde cuándo, si ha progresado o no, si sigue algún tratamiento...), acompañada de una exploración física general y neurológica para valorar su estado. En función de la información recopilada, se decidirá qué pruebas siguientes serán las necesarias.

Dentro de los problemas de eliminación inadecuada y pérdida de hábitos higiénicos se deben contemplar patologías renales y urinarias (FLUTD o enfermedades renales agudas o crónicas), gastrointestinales (alteraciones dentales o alteraciones hepatobiliares), endocrinas (diabetes *mellitus* o el hiperadrenocorticismismo) y reproductivas (tumores o la hiperplasia prostática benigna). En cuanto a los problemas relacionados con la movilidad y la intolerancia al ejercicio se deben tener en cuenta las afecciones neuromusculares, los problemas cardiovasculares y las patologías óseas y articulares. Finalmente, dentro de los problemas relacionados con las alteraciones de la conducta, es necesario descartar las patologías de origen intracraneal (síndrome vestibular, alteraciones de los pares craneales, lesiones en el tronco del encéfalo, accidentes cerebrovasculares o neoplasias), los déficits sensoriales, otros procesos oncológicos, las enfermedades infecciosas causadas por FeLV o *Toxoplasma*, el dolor y los problemas primarios del comportamiento, como los trastornos relacionados con la separación, los miedos y fobias o el exceso de vocalizaciones (García-Belenguer et al., 2019 y 2020).

Para llevar a cabo el diferencial de patologías orgánicas, una vez realizada una anamnesis exhaustiva, debe realizarse una exploración física y neurológica, medición de la tensión arterial, hemograma y perfil bioquímico incluyendo hormonas tiroideas. Además, en función de la sintomatología, habrá que realizar urianálisis, ecografía o radiografías. Finalmente, en la mayoría de los casos será necesaria la realización de RM o TAC para descartar patologías intracraneales (García-Belenguer et al., 2019 y 2020).

5.3.3.5. DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

El patrón cerebral que se observa en los animales seniles, y que en pacientes con SDC está mucho más desarrollado, incluye: atrofia cortical, dilatación de los ventrículos, ampliación de los surcos corticales, retracción de la circunvoluciones corticales y engrosamiento y calcificación de las meninges (Silva Torres y Castells Pérez, 2016). Estos cambios pueden observarse con ayuda de pruebas por imagen, como: la Tomografía Computarizada (TC), que se trata de una prueba diagnóstica que permite, mediante un haz de rayos X que giran alrededor de paciente, obtener cortes o secciones transversales del cuerpo, que posteriormente podrán reordenarse formando imágenes tridimensionales. En casos como el SDC puede utilizarse para definir el patrón cerebral que presentan los animales. Y la Resonancia magnética (RM), que es una prueba diagnóstica que genera imágenes mediante el uso de un campo magnético y ondas de radio, es decir, no utiliza rayos X, si no que detecta las propiedades magnéticas de los núcleos atómicos de los tejidos. En este caso permite detectar cambios anatómicos y vasculares en el cerebro de animales geriátricos. Así mismo, ambas pruebas sirven para descartar otras patologías que puedan causar alteraciones cognitivas como tumores intracraneales, alteraciones vasculares o hidrocefalias. Los perros ancianos en este

tipo de pruebas muestran un aumento de los ventrículos cerebrales y una atrofia de la corteza cerebral (Su et al., 1998).

Además, existen otras pruebas de diagnóstico por imagen, como la Tomografía Computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y la Tomografía Computarizada por emisión de positrones (PET). La primera, es una prueba diagnóstica de medicina nuclear que utiliza rayos gamma y que mediante isótopos radiactivos o radiofármacos que se inyectan al paciente, se obtienen imágenes tridimensionales de carácter funcional y metabólico. En animales de edad avanzada, permite observar cómo la perfusión cerebral disminuye en las regiones frontal, temporocortical y subcortical. Además, se ha demostrado que la unión de isótopos a receptores serotoninérgicos en la región frontocortical disminuye con la edad del animal (Peremans et al., 2002). La segunda, proporciona imágenes de procesos bioquímicos cerebrales, para ello utiliza la radiación emitida de determinados compuestos que han sido administrados al paciente, llamados trazadores, que se trata de un radioisótopo emisor de positrones (electrones inestables cargados con exceso de protones). Esta prueba se considera como una herramienta precoz en el diagnóstico de enfermedades cerebrales, ya que la base de todas las funciones del cerebro es química. En humanos con EA, esta prueba se puede utilizar para investigar, por ejemplo, los cambios en el metabolismo de la glucosa, cuya disminución continua se asocia con la progresión de la enfermedad, o los agregados de A β . Dentro de los diferentes trazadores que existen, el más importante y utilizado actualmente para la detección precoz de EA es el 2-[^{18}F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) (^{18}F -FDG), que mide la tasa de consumo cerebral regional de glucosa (Drzezga et al., 2003; Valencia-Calderón et al., 2004; Nordberg et al., 2010). En perros, un estudio llevado a cabo por Yun et al., (2020) pretende demostrar que el uso de ^{18}F -FDG podrá facilitar el diagnóstico del SDC en el futuro. El estudio ha dado sus primeros pasos, investigando cómo reacciona el ^{18}F -FDG en los cerebros de perros normales, ya que hasta el momento no hay constancia de otros informes que determinen el uso y efecto de este trazador en la veterinaria. Aspiran a tener a la PET con ^{18}F -FDG como detector precoz de depósitos A β en perros, porque en humanos se ha demostrado una alta especificidad y sensibilidad de este en pacientes con EA.

5.3.3.6. DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

Mediante el estudio *post mortem*, considerado hasta ahora como el “diagnóstico definitivo”, se consigue realizar el estudio histopatológico, que permite observar de manera fehaciente el patrón cerebral típico del SDC.

El cerebro de los animales geriátricos sufre, a causa del envejecimiento, una serie de cambios como: la ampliación de los surcos y retracción de las circunvalaciones; la atrofia cortical por reducción de la masa cerebral, acompañada de una disminución del lóbulo frontal; así como de la dilatación de los

ventrículos laterales; además de la calcificación y espesamiento de las meninges (Su et al., 1998; Borrás, Ferrer y Pumarola, 1999; Diuono, Marotto y Bianchi, 2017).

A nivel histológico, se puede observar un aumento de los cuerpos apoptóticos, desmielinización, vacuolización neuronal y degeneración neuro-axonal, lo que deriva en una disminución del número de neuronas (Diuono, Marotto y Bianchi, 2017). La pérdida neuronal se relaciona, significativamente, con los depósitos de proteína A β en el cerebro, y estos a su vez favorecen el aumento de los déficits cognitivos. En perros, a nivel histológico se ha demostrado que la forma predominante es la difusa y que, a diferencia de los humanos con EA, las formas densas no se ven (Wisniewski et al., 1990; Cotman y Head, 2008)

5.3.4. TRATAMIENTO

El SDC no tiene cura y, al igual que en la EA, el objetivo del tratamiento es ralentizar el avance de la enfermedad y mejorar los signos clínicos, proporcionando así una mejor calidad de vida al paciente y, por lo tanto a sus cuidadores. Es necesario que el diagnóstico se acerque lo máximo posible a la situación y estado cognitivo del animal para poder establecer el criterio terapéutico más acertado. El tratamiento irá orientado a disminuir el estrés, a tratar las patologías médicas concomitantes y a atenuar los signos clínicos del SDC. Actualmente, el enfoque terapéutico se basa en una terapia combinada, basada en tres aspectos importantes: el modificación del entorno, el tratamiento farmacológico y el manejo dietético y nutricional (González-Martínez et al., 2012a; García-Belenguer et al., 2019 y 2020).

5.3.4.1. MODIFICACIÓN DEL ENTORNO

Como ya se ha nombrado con anterioridad, los animales con SDC sufren numerosas alteraciones del comportamiento, las cuales pueden llegar a mitigarse con ayuda de una serie de pautas, tanto generales como específicas.

Los animales con SDC no asimilan los cambios del entorno de igual manera que los animales jóvenes y sanos, y hace que se incrementen sus miedos y fobias, lo que se traduce en un aumento del estrés. Una manera de reducir los altos niveles de estrés es estableciendo una rutina diaria para cada una de sus actividades, lo que les permitirá predecir y, por lo tanto, evitar que aquello a lo que se enfrenten les resulte estresante. También, se puede idear una zona segura en la casa que sirva de refugio para cuando estén solos o sientan algún tipo de amenaza. Esta práctica unida a la de hacer ejercicio de forma rutinaria, siempre y cuando esté adaptado a sus condiciones, favorecen el bienestar del paciente en gran medida. Además, resulta aconsejable que todo esto se combine con el enriquecimiento ambiental, el cual se consigue gracias a actividades como el adiestramiento de órdenes sencillas o el uso de juegos interactivos de esconder comida o buscar objetos. Está demostrado que este tipo de acciones ayudan a enlentecer la enfermedad y a mantener las

funciones cognitivas del paciente (Landsberg, DePorter y Araujo, 2011; González-Martínez et al., 2012a; Landsberg, Nichol y Araujo, 2012; García-Belenguer et al., 2019 y 2020).

La pérdida de hábitos higiénicos y eliminación en lugares y momentos inadecuados, puede mejorarse aumentando el número de paseos o proporcionándoles un área en la casa específica para hacer sus necesidades, y cuyo uso estará reforzado positivamente a través de premios. En el caso de los gatos, resulta muy recomendable utilizar bandejas grandes, con bordes bajos y sin tapar (Landsberg, DePorter y Araujo, 2011; González-Martínez et al., 2012a; Landsberg, Nichol y Araujo, 2012; García-Belenguer et al., 2019 y 2020).

Tanto los animales de edad avanzada como los que sufren SDC pueden padecer una pérdida significativa de los sentidos de la vista, el oído o el olfato, lo que favorece la desorientación. Para evitar que el animal se sienta perdido, se pueden utilizar aromas, sonidos o elementos táctiles que les permitan orientarse por las diferentes estancias de la casa (Landsberg, DePorter y Araujo, 2011; González-Martínez et al., 2012a; Landsberg, Nichol y Araujo, 2012; García-Belenguer et al., 2019 y 2020).

El ciclo del sueño-vigilia es distinto en ambas especies. Los gatos presentan hábitos nocturnos y, aunque suelen adaptarse a los horarios de los propietarios, siempre resulta más complicado detectar cambios en sus ciclos. Aun así, pueden mostrar signos, como el aumento de las vocalizaciones, que evidencian la existencia de un problema. Sin embargo, en los perros, cualquier acción fuera de la habitual puede significar que algo no va bien. Resulta de especial interés establecer una rutina de descanso con respecto a las horas de dormir, así como favorecer un ambiente tranquilo y libre de ruidos y luces, fomentado con masajes relajantes realizados en su cuna o cama. Además, es interesante proporcionarles un área de descanso confortable y adaptada a sus necesidades: con una luz tenue (especialmente para los animales que deambulan mucho o tienen problemas visuales) o sin ella; lejos, cerca o dentro de la habitación de los propietarios...Puede ser recomendable el uso de collares o difusores de feromonas. Es muy beneficioso que el animal se exponga por el día a la luz natural, bien desde la ventana o durante el paseo, así como incrementar su actividad durante el día mediante adiestramientos o juegos. Para los perros, existen herramientas como las camisetas o fajas antiestrés, que ejercen una suave presión sobre el cuerpo, pudiendo ayudar a disminuir la ansiedad del animal y por lo tanto favorecer su descanso (Landsberg, DePorter y Araujo, 2011; González-Martínez et al., 2012a; Landsberg, Nichol y Araujo, 2012; García-Belenguer et al., 2019 y 2020; FamilyDog, 2021; MascotaSana, 2021).

Finalmente, es muy importante tener en cuenta que, ante este tipo de alteraciones del comportamiento, los castigos nunca son una solución, ya que lo único a lo que contribuyen es a

umentar la ansiedad y el estrés del animal (González-Martínez et al., 2012a; García-Belenguer et al., 2019 y 2020).

5.3.4.2. FÁRMACOS, COMPUESTOS NATURALES Y NUTRACÉUTICOS

El tratamiento farmacológico, tanto en perros como en gatos, tiene el objetivo principal de mejorar el riego sanguíneo cerebral y las concentraciones de dopamina. Cuando se opta por un tratamiento farmacológico es importante tener en cuenta las patologías concurrentes y los posibles tratamientos ya establecidos, ya que las sustancias que se utilizan para el tratamiento del SDC, pueden interactuar de forma negativa con otro tipo de fármacos.

La mayoría de los fármacos han sido evaluados e investigados en los perros, si bien en el caso de la especie felina, a día de hoy, no existe un tratamiento farmacológico aprobado. Existen estudios preliminares y casos clínicos que demuestran que los fármacos utilizados en la especie canina son de gran utilidad para la especie felina (Landsberg, Denenberg, y Araujo, 2010).

Los fármacos utilizados para el tratamiento del SDC se clasifican en diferentes categorías según donde actúen y sus efectos (Tabla 3).

Tabla 3. Fármacos habitualmente utilizados para el tratamiento del SDC.

Selegilina	Pertenece a la categoría de inhibidores de la monoamino oxidasa B (MAOB). Los efectos que genera esta sustancia son, además de la inhibición de la MAOB (lo cual hace que la producción de radicales libres sea menor), el aumento de la dopamina, así como de otras catecolaminas que actúan a nivel de la corteza cerebral y el hipocampo. Además, también se ha comprobado que tiene un efecto neuroprotector de las neuronas dopaminérgicas, colinérgicas y noradrenérgicas. Se considera el primer fármaco aprobado para el tratamiento del SDC en perros, ya que está demostrada la mejoría que produce en los mismos. En el caso de los gatos, su uso es todavía anecdótico, pero existen evidencias de que controla los signos de desorientación, vocalización excesiva o acciones repetitivas. Los únicos efectos secundarios que se han podido observar en esta especie han sido, y de forma ocasional, de tipo gastrointestinal. No debe usarse la selegilina con otros inhibidores de las monoamino oxidasas, como el amitraz, ni se recomienda su uso con otros medicamentos que mejoren la transmisión de serotonina, ni con buspirona, tramadol, dextrometorfano, trazodona o antidepresivos tricíclicos (Landsberg, Denenberg, y Araujo, 2010; Landsberg, DePorter y Araujo, 2011;
-------------------	--

	González-Martínez et al., 2012a; Landsberg, Nichol y Araujo, 2012; García-Belenguer et al., 2019 y 2020).
Propentofilina	Es una metilxantina que actúa inhibiendo específicamente la fosfodiesterasa y la recaptación de la adenosina. Debido a esto disminuye la activación de la microglía, lo que lleva a una disminución de las citoquinas y radicales libres, al mismo tiempo que estimula la liberación del factor de crecimiento nervioso y mejora de los astrocitos. Así, este agente terapéutico puede tener un efecto neuroprotector, además de contribuir a la mejora del riego cerebral, la vasodilatación y el aporte de oxígeno al SNC sin incrementar el gasto de glucosa, además de poseer acciones antiplaquetarias. Su uso está permitido en algunos países de Europa para el tratamiento de letargo, depresión o embotamiento. Para perros es un tratamiento que está aprobado en países como Alemania o España, pero en gatos sigue siendo de uso anecdótico (Llibre Rodríguez y Guerra Hernández, 1999; Landsberg, Denenberg, y Araujo, 2010; Landsberg, DePorter y Araujo, 2011; González-Martínez et al., 2012a; Landsberg, Nichol y Araujo, 2012; García-Belenguer et al., 2019 y 2020).
Nicergolina	Es un antagonista α -1 y α -2 adrenérgico que actúa mejorando el riego cerebral y la transmisión neuronal, además, posee un efecto neuroprotector, fomenta los niveles de dopamina y noradrenalina e inhibe la agregación plaquetaria. En perros se utiliza en aquellos casos que presentan eliminación inadecuada, alteración del ciclo sueño-vigilia, disminución de la actividad o el apetito, intolerancia al ejercicio o alteraciones del nivel de conciencia. En gatos es un fármaco que se usa con menos frecuencia que los anteriores (Fioravanti y Flicker, 2001; González-Martínez et al., 2012a; García-Belenguer et al., 2019 y 2020).
Adrafanil y Modafanil	Son agonistas α -1, que tienen efecto neuroprotector, mantienen el estado de atención, de alerta, la memoria, el aprendizaje y el ritmo de sueño-vigilia. A nivel de laboratorio se ha demostrado que en perros mejora la cognición, el estado de vigilancia e incrementa la locomoción sin estereotipación, aunque algunos estudios han hecho evidente posibles alteraciones de la memoria. En España, no están comercializados (Landsberg, DePorter y Araujo, 2011; González-Martínez et al., 2012a; Landsberg, Nichol y Araujo, 2012).

Donzepilo y Fenserina	Son inhibidores de la colinesterasa que en perros han demostrado mejoras en el aprendizaje y la memoria (Marutle et al., 2007; González-Martínez et al., 2012a).
--------------------------------------	--

El tratamiento también puede requerir de otros fármacos, como los orientados a mitigar la alteración del ciclo sueño-vigilia, de compuestos naturales y nutracéuticos (Tablas 4, 5 y 6).

Tabla 4. Otros fármacos para mejorar el cuadro clínico de los pacientes con SDC.

Benzodiazepinas	Presentan acción ansiolítica y sedante. Resultan útiles en aquellos casos en los que, tanto perros como gatos, presentan dificultad para dormirse, pero no para mantener el sueño, ya que son de acción corta y sus efectos aparecen rápido. En animales de edad avanzada, y sobre todo en aquellos que presenten problemas hepáticos, es recomendable el uso de oxacepam, clorazepam o lorazepam, ya que son más seguros que el alprazolam y el diazepam. Se deben administrar justo antes de que se acuesten y en dosis que nos les proporcionen incoordinación o sedación excesiva (Landsberg, Denenberg, y Araujo, 2010; Landsberg, DePorter y Araujo, 2011; González-Martínez et al., 2012a; Landsberg, Nichol y Araujo, 2012).
Trazodona	Es un antidepresivo que tiene indicación para algunos trastornos del sueño. Presenta un efecto hipnótico y relajante, que podría estar relacionado con su comportamiento como antagonista de algunos receptores serotoninérgicos y los α_1 y α_2 adrenérgicos (Landsberg, DePorter y Araujo, 2011; Chica-Urzola, 2015).
Fenobarbital	Es un antiepiléptico perteneciente al grupo de los barbitúricos. Presenta las acción anestésica y sedante-hipnótica propia de los barbitúricos. Fomenta la estabilidad de las membranas neuronales y puede ayudar a los animales que tengan dificultades para mantener el sueño (Varona, Escribano y Martín-Calderón, 2001; Landsberg, DePorter y Araujo, 2011).
Difenhidramina	Es un antihistamínico utilizado para aliviar las dificultades del sueño, ya que causa somnolencia (Landsberg, DePorter y Araujo, 2011; CIMA, 2017).
Buspirona	Se trata de un ansiolítico activo que se utiliza en animales que presentan cuadros de ansiedad generalizada o por separación, además de miedos y fobias a ruidos. En este tipo de casos, resulta más útil utilizar esta sustancia que las benzodiazepinas, ya que no proporciona sedación ni deteriora el estado de atención. La acción de este fármaco está orientada a aliviar los síntomas propios de la ansiedad generalizada, como la hiperactividad

	autonómica y la tensión motora (Landsberg, Denenberg, y Araujo, 2010; González-Martínez et al., 2012a; Landsberg, Nichol y Araujo, 2012; Vademecum, 2014; MayoClinic, 2019).
Fluoxetina y Sertralina	Son antidepresivos y su acción principal es aumentar los niveles de serotonina. El uso de estas sustancias es más recomendable que el uso de paroxetina o de antidepresivos tricíclicos, debido a que estos últimos presentan acción anticolinérgica y no son compatibles con la selegilina (Landsberg, Denenberg, y Araujo, 2010; González-Martínez et al., 2012a; López Gómez, 2020).
Melatonina	Es una hormona que está implicada en el ciclo natural del sueño. En animales con problemas se les puede administrar como suplemento 30 minutos antes de dormir, para que concilien mejor el sueño y recuperen el ritmo circadiano. No es un sedante y no se recomienda darlo durante el día (Landsberg, Denenberg, y Araujo, 2010; Landsberg, DePorter y Araujo, 2011; González-Martínez et al., 2012a; Landsberg, Nichol y Araujo, 2012, Silva Torres y Castells Pérez, 2016).

Tabla 5. Compuestos naturales.

α- Casozepina	Proviene de la caseína, principal proteína de la leche. Se utiliza en cuadros de estrés y miedos, debido a que presenta un efecto calmante, similar al de las benzodiazepinas, pero sin efectos secundarios (Landsberg, Denenberg, y Araujo, 2010; Landsberg, DePorter y Araujo, 2011; González-Martínez et al., 2012a; Landsberg, Nichol y Araujo, 2012; Ateuves, 2018).
L-Teanina	Se trata de un aminoácido presente en el té negro, blanco y verde. Se utiliza para reducir la ansiedad y el miedo, ya que posee un efecto relajante (Landsberg, Denenberg, y Araujo, 2010; Landsberg, DePorter y Araujo, 2011; González-Martínez et al., 2012a; Landsberg, Nichol y Araujo, 2012; Ateuves, 2018).
Extracto de Honokiol	Es un polifenol que se extrae de la corteza de <i>Magnolia officinalis</i> . Posee efectos ansiolíticos y favorece el descanso y el sueño (Landsberg, DePorter y Araujo, 2011; Landsberg, Nichol y Araujo, 2012; HerboMercado, 2021).
Berberina	Es un alcaloide presente en plantas del género <i>Berberis</i> . En Oriente Medio se utiliza en la medicina tradicional por sus múltiples propiedades, como su efecto antidepresivo (Landsberg, DePorter y Araujo, 2011; Landsberg, Nichol y Araujo, 2012; Farmacia Germana, 2016).

Aceites Esenciales de Lavanda	Es la planta por excelencia de la aromaterapia, por las numerosas propiedades que posee, entre las que destaca la capacidad calmante (Landsberg, Denenberg, y Araujo, 2010; Landsberg, DePorter y Araujo, 2011; González-Martínez et al., 2012a; Landsberg, Nichol y Araujo, 2012; Hogarmania, 2021).
Feromonas	Son sustancias químicas que pueden ayudar a disminuir la ansiedad (Landsberg, Denenberg, y Araujo, 2010; Landsberg, DePorter y Araujo, 2011; González-Martínez et al., 2012a; Landsberg, Nichol y Araujo, 2012).

Tabla 6. Nutracéuticos de uso en el tratamiento del SDC.

Vitamina B6 (Piridoxina)	Está implicada en numerosas funciones vitales y la síntesis de neurotransmisores es una de ellas. Así que puede ser útil para mejorar la transmisión sináptica de los pacientes (Landsberg, Denenberg, y Araujo, 2010; Landsberg, DePorter y Araujo, 2011; González-Martínez et al., 2012a; Landsberg, Nichol y Araujo, 2012; MedlinePlus, 2019a).
Vitamina E	Presenta efectos antioxidantes que ayudan a preservar las membranas celulares (Landsberg, Denenberg, y Araujo, 2010; Landsberg, DePorter y Araujo, 2011; González-Martínez et al., 2012a; Landsberg, Nichol y Araujo, 2012; MedlinePlus, 2019b).
Ácido Docosahexaenoico (DHA)	Es un ácido graso poliinsaturado de cadena larga fundamental para la formación y funcionalidad del sistema nervioso, especialmente para el cerebro (González-Martínez et al., 2012a; Valenzuela et al., 2013).
Fosfatidilserina	Se trata de un fosfolípido que participa en la producción de la membrana celular de las neuronas, al mismo tiempo que ayuda en la síntesis de acetilcolina. Varios estudios han demostrado los beneficios que genera en pacientes con SDC (Landsberg, Denenberg, y Araujo, 2010; Landsberg, DePorter y Araujo, 2011; González-Martínez et al., 2012a; Landsberg, Nichol y Araujo, 2012; Ramos, 2018).
<i>Ginkgo Biloba</i>	Es una planta medicinal procedente de Asia, que se utiliza para tratar alteraciones relacionadas con el cerebro y el flujo sanguíneo. En concreto, actúa como inhibidor de la MAO A y B y eliminando radicales libres (Landsberg, Denenberg, y Araujo, 2010; Landsberg, DePorter y Araujo, 2011; González-Martínez et al., 2012a; Landsberg, Nichol y Araujo, 2012; CúidatePlus, 2021).
S-Adenosyl-L-Metionina (SAME)	Se encuentra en todas las células vivas y proviene de la metionina y el ATP. Podría ayudar en el mantenimiento de la fluidez de las membranas celulares,

	en el funcionamiento de los neurotransmisores, en las funciones de los receptores o aumentando los niveles de glutatión. Estudios llevados a cabo, tanto en perros como en gatos, ha demostrado que mejora la atención y la función ejecutiva de los mismos. Sobre todo estos efectos se hicieron más evidentes en animales con un SDC más leve, lo cual puede significar que su uso en estadios tempranos sería más beneficioso (Landsberg, Denenberg, y Araujo, 2010; Landsberg, DePorter y Araujo, 2011; González-Martínez et al., 2012a; Landsberg, Nichol y Araujo, 2012).
Aequorina	También conocida como proteína verde fluorescente. Es una proteína, producida por la medusa la <i>Aequorea victoria</i> , amortiguadora del calcio que se ha determinado que podría actuar como neuroprotector y, por lo tanto, tendría efectos positivos sobre los signos del envejecimiento (Landsberg, Nichol y Araujo, 2012; Química.es, 2021).
Curcumina	Es un componente de la cúrcuma, que posee efectos antioxidantes, antiinflamatorios y “antiamiloides” (Landsberg, Nichol y Araujo, 2012).

Todas estas sustancias pueden administrarse de manera individual, pero también existen compuestos que aúnan varias de estas sustancias y otras, con las que se ha demostrado, tanto en perros como en gatos, que mejoran significativamente los signos del SDC o las funciones cognitivas. Entre estos, cabe citar Aktivait[®], que contiene fosfatidilserina, vitamina E y C, entre otros componentes, o Senilife[®], el cual contiene fosfatidilserina, vitamina B6 y E o *Ginkgo biloba*. Además, algunos de ellos también pueden encontrarse formando parte de los piensos (González-Martínez et al., 2012a; Landsberg, Nichol y Araujo, 2012).

Hay pacientes que, además de los signos característicos del SDC, también pueden presentar dolor. Así que este tipo de terapias pueden ir acompañadas de otras más orientadas a disminuirlo, como la analgesia multimodal, que consiste en combinar diferentes fármacos analgésicos con diferentes técnicas de administración, además de incluir otras modalidades no farmacológicas como la rehabilitación física (Silva Torres y Castells Pérez, 2016).

5.3.4.3. MANEJO DIETÉTICO

Es evidente que el estrés oxidativo y la inflamación son factores que favorecen el envejecimiento cerebral acelerado, y por tanto, el desarrollo de enfermedades como el SDC. Además de estos factores, existen otros que también podría contribuir a desarrollarlo, como los niveles bajos de vitamina B6 y de DHA. A esto hay que añadir que el cerebro de los animales envejecidos tiene reducida la capacidad de metabolizar la glucosa, lo que también fomentaría el deterioro cognitivo. Considerando estos hechos, otra opción de tratamiento para controlar estas alteraciones y déficits

sería a través de la dieta. Está demostrado que dietas como la mediterránea, basada en frutas, verduras, legumbres, frutos secos o aceites de pescado, pueden mejorar la función cognitiva, no solo de los humanos, sino también de los perros y los gatos (Landsberg, 2019).

Numerosos estudios (Landsberg, 2019) han demostrado que el uso de una mezcla compuesta por: vitamina B, arginina, aceite de pescado y antioxidantes (vitamina E, C y selenio) conocida como Combinación de Nutrientes Neuroprotectores (CNN), mejora el aprendizaje y la memoria de los animales. Además, también demuestran que el uso de triglicéridos de cadena media (TCM), como fuente alternativa de energía cerebral, pueden mejorar la función cognitiva al aumentar los ácidos grasos poliinsaturados en el cerebro de los animales con SDC. El grupo de Nestlé Purina, evaluó el uso de una dieta combinada de CNN y TCM, que demostró una mejora en los pacientes con SDC (Landsberg, 2019).

En el mercado, existen dietas que cumplen con estos criterios, como Proplan Senior, Canine b/d Hill's Pet Nutrition o Neurocare de Purina (González-Martínez et al., 2012a).

5.3.4.4. OTRAS TERAPIAS

Al igual que en humana, en animales también se está estudiando sobre la inmunización activa frente a péptidos amiloides y está demostrando resultados esperanzadores (Silva Torres y Castells Pérez, 2016).

6. CONCLUSIONES

1. El sistema nervioso está constituido por una amplia red tisular altamente especializada, a través de la cual recibe información y elabora las respuestas adecuadas para que el organismo se adapte a las diferentes situaciones y necesidades a las que se enfrenta. Mediante la integración de los estímulos que percibe es capaz de coordinar las funciones del organismo y adaptarse. En esa adaptación está implicada la cognición, en la que intervienen procesos como el aprendizaje y la memoria. Ambos, gracias a diferentes procedimientos, forman los recuerdos, dejando "huella en el cerebro". Sin embargo, el envejecimiento y las enfermedades neurodegenerativas afectan de manera negativa a las funciones cognitivas tanto en personas como en animales de compañía.
2. La aparición y evolución del SDC es el resultado de diferentes lesiones que incluyen: la formación de placas de proteína A β , el daño oxidativo o la alteración de los sistemas colinérgico y dopaminérgico. Al mismo tiempo, se produce la disminución de neurotransmisores, como la dopamina, la acetilcolina o el glutamato. Tanto las zonas donde se producen estos daños, como el hipocampo o la corteza cerebral, así como los neurotransmisores afectados, están muy implicados en los procesos de aprendizaje y memoria.

3. Los daños en las diferentes zonas del cerebro, y la falta de determinados neurotransmisores, unido a la edad avanzada, traen consigo el fallo en los procesos de aprendizaje y memoria, haciéndose evidente con la aparición de signos tan característicos del SDC como son la dificultad para recordar tareas aprendidas o alteraciones en el ciclo sueño-vigilia, entre otros.
4. Hasta el momento el diagnóstico del SDC se ha basado en el diagnóstico por exclusión, utilizándose cuestionarios o “*checklists*”, que tienen un elevado carácter subjetivo, así como pruebas básicas para descartar patologías con signos similares. De manera que, no se trata de un diagnóstico definitivo, y por lo tanto, resulta insuficiente. Sin embargo, en los últimos años, y gracias a la investigación, cada vez son más las herramientas diagnósticas que aparecen y que se puede considerar más objetivas, factibles y precoces como los test neuropsicológicos aplicados en la clínica o el uso del SPECT o el PET. Pruebas que, sin duda, supondrán un paso más para alcanzar el diagnóstico definitivo.
5. Las sustancias que favorecen la síntesis de aquellos neurotransmisores que disminuyen, como la selegilina con la dopamina, son de gran ayuda para mitigar muchos de los signos que aparecen en el SDC. Así como aquellas que favorecen a “normalizar” el ciclo del sueño-vigilia, como la buspirona. Aunque también existen otras sustancias, como los nutracéuticos o la L-teanina, que ya sea mediante suplementos o a través de la alimentación, pueden ayudar no solo a tratar, sino también a ralentizar, e incluso evitar, la aparición de este tipo de cuadros, ya que favorecen un mejor desarrollo del cerebro, y que por lo tanto, llegue más fuerte y vital a edades avanzadas.

CONCLUSIONS

1. The NS consists of a wide highly specialized tissue network, through which it receives information and develops the appropriate answers so that the organism adapts to the different situations and needs it faces. The integration of stimuli it perceives can coordinate the functions of the organism and adapt it. This adaptation involves cognition, involving processes such as learning and memory. Both, thanks to different procedures, form memories, leaving “footprint in the brain”. However, aging and neurodegenerative diseases negatively affect cognitive functions in both people and pets.
2. The onset and evolution of the SDC is the result of different lesions including: the formation of protein A β plates, oxidative damage or alteration of cholinergic and dopaminergic systems. At the same time, the decrease of neurotransmitters, such as dopamine, acetylcholine or glutamate, occurs. Both this damage that occurs in areas, such as hippocampus or cerebral cortex, and the affected neurotransmitters, are very involved in learning and memory processes.

3. Damage to different areas of the brain, and the lack of neurotransmitters, coupled with advanced age, bring with them failure in learning and memory processes, making it evident with the appearance of signs as characteristic of SDC, such as difficulty remembering learned tasks or alterations in the sleep-wake cycle, among others.
4. Until now the diagnosis of the SDC has been based on diagnosis by exclusion, using questionnaires or "*checklists*", with have a high subjective character, as well as basic tests to rule out pathologies with similar signs. So, this is not a definitive diagnosis, and therefore is insufficient. However, in recent years, and thanks to research, every time they are more diagnostic tools appear, being more objective, feasible and early, such as neuropsychological tests applied at clinic or the use of SPECT or PET. Tests that will undoubtedly be another step towards achieving the needed definitive diagnostic day.
5. Substances that promote the synthesis of those decreasing neurotransmitters, such as selegiline with dopamine, are of great help in mitigating many of the signs that appear in the SDC. As well as those that favor "normalizing" the sleep-wake cycle, such as the buspirone. Although, there are also other substances, such as nutraceuticals, or L-Theanine, which either through supplements or through diet, can help not only to treat, but also slow down, and even avoid, the appearance of such signs, since they favor better brain development, and that by therefore, reaches stronger and more vital at such advanced ages.

7. VALORACIÓN PERSONAL y AGRADECIMIENTOS

Siempre he tenido un gran interés hacía la enfermedad del Alzheimer. Desde hace varias generaciones las mujeres de mi familia, por parte de madre, han sufrido el temido "mal de la memoria", y puede que el interés hacía él sea el reflejo del terror que le hace sentir a una que a alguna de las "mías" o, incluso a mí misma, nos aceche ese "mal" que nos prive de poder acudir al recuerdo. O puede que sea la valentía y el afán de encontrar respuestas lo me lleve a seguir queriendo conocer más de él, porque con el tiempo he aprendido que para asustar al miedo y para dar con soluciones hacen falta herramientas, y que el aprendizaje, el conocimiento y la formación son algunas de ellas. Hace unos años, durante una clase descubrí que los animales también podía desarrollar una enfermedad parecida y, curiosamente, mi perro Atila, la conoció muy de cerca. Así que lo tuve claro, mi Trabajo Fin de Grado, mi último paso en esta maravillosa carrera, tenía nombre, y era el Síndrome de Disfunción Cognitiva.

Ha sido maravilloso poder aprender más sobre esta enfermedad. Es cierto que todavía quedan muchas cosas por descubrir; que todavía no existe un método de diagnóstico definitivo; o que todavía no se ha dado con LA solución, pero cada día significa un avance. Una avance que se traduce en todas y cada una de las formas y medios de diagnóstico y tratamiento que se conocen, o se están

empezando conocer, y que sin duda, significan un camino de esperanza para todos los pacientes y sus dueños.

Ramón y Cajal decía que *“la corteza cerebral semeja un jardín poblado de innumerables árboles,[...], que gracias a un cultivo inteligente pueden multiplicar sus ramas y producir flores y frutos cada día más exquisitos”*. Este trabajo me gustaría que llevase a entender, que el cerebro de nuestros animales, así como el nuestro, es vulnerable, y que por ello requiere de un cuidado sabio, paciente y constante para ayudar a evitar que sufra de procesos degenerativos como este. En definitiva, nuestros animales requieren de nuestra intachable ayuda hasta el final, para evitar que el aire acabe *“borrando”* todas aquellas flores y frutos que cultivan a lo largo de su vida.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por su infinito apoyo en cada paso que doy y decido dar, por enseñarme que la constancia y el trabajo son la base del éxito, y sobretodo, por permitirme cumplir uno de mis grandes sueños, estudiar Veterinaria.

A mi hermana, porque siempre ha sido y será un ejemplo.

A mis tutoras, Sylvia y Belén, por la oportunidad y la ayuda concedidas para realizar este trabajo.

A José Rómulo Silva, por ayudarme a dar alas y valor a la idea que llevaba tanto tiempo rondando en mi cabeza. Sin él, la ilusión con la que comencé este trabajo no hubiera sido la misma.

A Fidel Sanromán, por confiar en mí, y ser ayuda y guía en cada pequeño paso profesional que he ido dando.

A mis amigas de la carrera, por haber sido la familia elegida perfecta para vivir esta intensa, aunque maravillosa, aventura de 5 años.

Y por supuesto, a mi perro Atila, por enseñarme que existen idiomas que no necesitan palabras, por su incondicional amor, siempre tan generoso y desinteresado y, sobretodo, por ser la razón de que mi futura profesión, no solo sea vocación, sino pasión.

**“Este trabajo va dedicado a mi yaya Milagritos,
porque la esperanza siempre es más poderosa que el miedo.”**

8. BIBLIOGRAFÍA

- Aige Gil, V y Morales, C. (2012). "Capítulo 1. Anatomía del sistema nervioso". En: Aige Gil, M. *Neurología canina y felina*. Barcelona: Servei de Publicacions de la Universitat Autònoma de Barcelona, pp. 1-52. Disponible en: <https://www.berri.es/pdf/NEUROLOGIA%20CANINA%20Y%20FELINA/9788496344464>. [Consultado 02-02-2021].
- Amat Grau, M. y Le Brech, S. (2020). *Síndrome de disfunción cognitiva (SDC)*. Disponible en: <https://www.purinaspain.es/perro/pro-plan-veterinary-diets/funcion-cognitiva/pdf/libro-sdc.pdf>. [Consultado 22-02-2021].
- Ateuves (2018). "Alimentos para reducir el estrés". **Ateuves**. Disponible en: [https://ateuves.es/alimentos-reducir-estres/#:~:text=cistitis%20idiop%C3%A1tica%20felina\),Alfa%2Dcasozepina,principal%20neurotransmisor%20inhibitorio%20del%20SNC](https://ateuves.es/alimentos-reducir-estres/#:~:text=cistitis%20idiop%C3%A1tica%20felina),Alfa%2Dcasozepina,principal%20neurotransmisor%20inhibitorio%20del%20SNC) [Consultado 18-04-2021].
- Azkona, G., García-Belenguer, S., Unzueta, A., Chacón, G., Rosado, B., León, M. y Palacio, J. (2005). *El Síndrome de Disfunción Cognitiva en el perro geriátrico*. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Garikoitz-Azkona/publication/260158599_El_sindrome_de_disfuncion_cognitiva_en_el_perro_geriatrico/links/02e7e537b2833ea576000000/El-sindrome-de-disfuncion-cognitiva-en-el-perro-geriatrico.pdf [Consultado 23-02-2021].
- Borghys, H., Van Broeck, B., Dhuyvetter, D., Jacobs, T., de Waepenaert, K., Erkens, T., Brooks, M., Thevarkunnel, S. y Araujo, J.A. (2017). "Young to Middle-Aged Dogs with High Amyloid- β Levels in Cerebrospinal Fluid are Impaired on Learning in Standard Cognition tests". *Journal of Alzheimer's Disease*, 56(2), pp. 763-774. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5271428/> [Consultado: 06-04-2021].
- Borrás, D., Ferrer, I. y Pumarola, M. (1999). "Age-related changes in the brain of the dog". *Veterinary Pathology*, 36 (3), pp. 202-211. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10332828/> [Consultado 04-06-2021].
- Castillero Mimenza, O (2021b). *Noradrenalina (neurotransmisor): definición y funciones*. Disponible en: <https://psicologiyamente.com/neurociencias/noradrenalina-neurotransmisor>. [Consultado 02-02-2021].
- Castillero Mimenza, O. (2021a). *Acetilcolina (neurotransmisor): funciones y características*. Disponible en: <https://psicologiyamente.com/neurociencias/acetilcolina>. [Consultado 02-02-2021].
- Caviedes Vergara, O.A. (2018). *Evaluación preliminar del Síndrome de Disfunción Cognitiva (SDC), en perros geriátricos en la Clínica Veterinaria UDLA mediante el uso del test "DISHA"*. Trabajo de Titulación.

Universidad de las Américas. Disponible en: <http://dspace.udla.edu.ec/bitstream/33000/9901/1/UDLA-EC-TMVZ-2018-76.pdf> [Consultado 11-03-2021].

Chica-Urzola, H.L. (2015). "Trazodona en el trastorno del comportamiento del sueño MOR". *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 44(4), pp. 251-255. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-psiquiatria-379-articulo-trazodona-el-trastorno-del-comportamiento-S003474501500044X> [Consultado: 08-05-2021].

Chu. L.W. (2012). "Alzheimer's disease: early diagnosis and treatment". *Hong Kong Medical Journal*, 18 (3), pp. 228-237. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22665688/> [Consultado 15-03-2021].

CIMA (2017). "Prospecto Difenhidramina Omega Pharma 50 mg Comprimidos". *CIMA*. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/p/83596/P_83596.htm%7D [Consultado: 08-05-2021].

Cotman, C.W. y Head, E. (2008). "The canine (dog) model of human aging and disease: dietary, environmental and immunotherapy approaches". *Journal of Alzheimer's disease*, 15 (4), pp. 685-707. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19096165/> [Consultado: 04-06-2021].

CuidatePlus (2021). "Ginkgo biloba". *CuidatePlus*. Disponible en: <https://cuidateplus.marca.com/belleza-y-piel/diccionario/ginkgo-biloba.html> [Consultado 19-04-2021].

Cummings, B.J, Head, E., Ruehl, W., Milgram, N.W. y Cotman, C.W. (1996b). "The canine as an animal model of human aging and dementia". *Neurobiology of Aging*, 17(2), pp. 259-268. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8744407/> [Consultado 08-03-2021].

Cummings, B.J., Head, E., Afagh, A.J., Milgram, N.W. y Cotman C.W. (1996a). "β-Amyloid Accumulation Correlates with Cognitive Dysfunction in the Aged Canine". *Neurology of Learning and Memory*, 66(1), pp. 11-23. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1074742796900398?via%3Dihub> [Consultado 11-03-2021]

Diuono, M.A.; Marotto, S. y Bianchi, C. (2017). *Síndrome de disfunción cognitiva canina*. Tesina. Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires. Disponible en: <https://www.ridaa.unicen.edu.ar/xmlui/bitstream/handle/123456789/1287/Diuono%2C%20Mar%C3%ADa%20Agustina.PDF?sequence=1&isAllowed=y> [Consultado 09-04-2021].

Drzezga, A., Lautenschlager, N., Siebner, H., Riemenschneider, M., Willoch, F., Minoshima, S., Schwaiger, M. y Kurz, A. (2003). "Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study". *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 30, pp. 1104-1113. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-003-1194-1> [Consultado 28-04-2021].

- FamilyDog (2021). "Camiseta anti-estrés Anxiety Wrap". **FamilyDog**. Disponible en: <https://www.familydog.es/producto/camiseta-anti-estres-anxiety-wrap/> [Consultado 10-04-2021].
- Farmacia Germana (2016). "Berberina, un gran fármaco natural". **Farmacia Germana**. Disponible en: <https://www.farmaciegermana.com/blog/berberina-un-gran-farmaco-natural> [Consultado 18-04-2021].
- Figueroba, A. (2021). *Cognición: definición, procesos principales y funcionamiento*. Disponible en: <https://psicologiymente.com/inteligencia/cognicion-definicion-procesos>. [Consultado 04-02-2021].
- Fioravanti, M. y Flicker, L. (2001). *La nicergolina puede mejorar la función cognitiva y conductual de los pacientes con demencia leve a moderada*. Disponible en: https://www.cochrane.org/es/CD003159/DEMENTIA_la-nicergolina-puede-mejorar-la-funcion-cognitiva-y-conductual-de-los-pacientes-con-demencia-leve [Consultado 11-04-2021].
- García Belenguer, S., Rosado, B., González, A., Palacio, J., Luño, I., Valero, O., Villegas, A. y Aceña, M.ª C. (2019). *Síndrome de disfunción cognitiva canina*. Zaragoza: Servet Editorial.
- García Belenguer, S., Rosado, B., González, A., Palacio, J., Luño, I., Valero, O., Villegas, A. y Aceña, M.ª C. (2020). *Síndrome de disfunción cognitiva felina*. Zaragoza: Servet Editorial.
- García-Allen, J. (2021). *Tipos de memoria: ¿cómo almacena los recuerdos el cerebro humano?*. Disponible en: <https://psicologiymente.com/psicologia/tipos-de-memoria>. [Consultado 04-02-2021].
- González-Martínez, A., Rosado, B., García-Belenguer, S. y Suárez, M. (2012a). "Síndrome de disfunción cognitiva en el perro geriátrico". *Clínica Veterinaria de Pequeños Animales*, 32 (3), pp. 159-167. Disponible en: https://ddd.uab.cat/pub/clivetpeqani/clivetpeqani_a2012v32n3/clivetpeqaniv32n3p159.pdf [Consultado: 22-02-2021].
- González-Martínez, A., Rosado, B., Pesini, P., García-Belenguer, S., Palacio, J., Villegas, A., Suárez, M.L., Santamarina, G. y Sarasa, M. (2012b). "Efectos de la edad y del grado de disfunción cognitiva en dos test cognitivos simples realizados en perros de compañía". *XI Congreso de Especialidades Veterinaria*. Córdoba, 24 marzo 2012. Barcelona: AVEPA, pp. 1-3. Disponible en: https://www.avepa.org/pdf/proceedings/GTA2012/ETOLOGIA_5_Gonzalez.pdf [Consultado 24-03-2021].
- González-Martínez, A., Rosado, B., Pesini, P., Suárez, M.L., Santamaria, G., García-Belenguer, S., Villegas, A., Monleón, I. y Sarasa, M. (2011). "Plasma β -amyloid peptides in canine aging and cognitive dysfunction as a model of Alzheimer's disease". *Experimental Gerontology*, 46 (7), pp. 590-596. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21377518/> [Consultado 03-06-2021].
- HerboMercado (2021). "Honokiol 300 mg Dynveo 60 cápsulas". **HerboMercado**. Disponible en: <https://herbomercado.es/honokiol-300-mg-dynveo-60-capsulas> [Consultado 18-04-2021].

- Hogarmania (2021). "Lavanda, planta medicinal de propiedades calmantes". *Hogarmania*. Disponible en: <https://www.hogarmania.com/salud/salud-familiar/remedios-naturales/lavanda-6042.html> [Consultado 18-04-2021].
- Ibáñez Talegón, M. (2013). "El síndrome de disfunción cognitiva". *Uno más*, 58, pp. 12-14. Disponible en: http://axonveterinaria.net/web_axoncomunicacion/unomas/58/Uno_mas_58.pdf. [Consultado: 22-02-2021].
- Ibáñez Talegón, M. y Morillas Díaz, S. (2021). *Problemas de comportamiento en perros seniles. Síndrome de disfunción cognitiva*. Disponible en: <https://www.colvema.org/listado-articulo-detalle.asp?id=44> [Consultado 22-02-2021].
- Jiménez-Balado, J. (2021). *Glutamato (neurotransmisor): definición y funciones*. Disponible en: <https://psicologiymente.com/neurociencias/glutamato-neurotransmisor>. [Consultado 02-02-2021].
- Kerwin, S.C., Levine, J.M., Budke, C.M., Griffin, J.F. y Boudreau, C.E. (2017). "Putative Cerebral Microbleeds in Dogs Undergoing Magnetic Resonance Imaging of the Head: A Retrospective Study of Demographics, Clinical Associations, and Relationship to Case Outcome". (2017). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(4), pp. 1140-1148. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5508348/> [Consultado 06-04-2021].
- Kihara, Y. y Shimohama, S. (2004). "Alzheimer's disease and acetylcholine receptors". *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 64, pp. 99-105. Disponible en: <https://ane.pl/pdf/6410.pdf> [Consultado 11-03-2021].
- Landsberg, G. (2019). "Influencia de la dieta en el síndrome de disfunción cognitiva". *IM Veterinaria*, 18, pp. 50-53. Disponible en: https://www.imveterinaria.es/uploads/2019/04/influencia_dieta_sindrome_2354_20190404114552.pdf [Consultado 05-04-2021].
- Landsberg, G.M., Denenberg, S. y Araujo, J.A. (2010). "Cognitive dysfunction in cats: a syndrome we used to dismiss as "old age"". *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12 (11), pp. 837-848. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20974401/> [Consultado 24-03-2021].
- Landsberg, G.M., DePorter, T. y Araujo, J.A. (2011). "Clinical Signs and Management of Anxiety, Sleeplessness and Cognitive Dysfunction in the Senior Pet". *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 41(3), pp. 565-590. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21601747/> [Consultado 22-02-2021].
- Landsberg, G.M., Nichol, J. y Araujo, J.A. (2012). "Cognitive dysfunction syndrome: a disease of canine and feline brain aging". *Clínicas veterinarias de América del Norte: práctica de animales pequeños*, 42(2), pp. 749-768. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22720812/> [Consultado: 22-02-2021].

- Libre Rodríguez, J.J. y Guerra Hernández, M.A. (1999). “Enfermedad de Alzheimer. Situación actual y estrategias terapéuticas”. *Revista Cubana de Medicina*, 38 (2), pp. 134-142. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75231999000200007 [Consultado: 11-04-2021].
- López Gómez, D. (2020). *Fluoxetina o Sertralina*. Disponible en: <https://www.menteamente.com/blog-salud-mental/fluoxetina-sertralina> [Consultado 18-04-2021].
- Luján, R. (2004). “Bases moleculares de la señalización neuronal”. *Ciencia al día Internacional*, 5(2), pp. 1. Disponible en: https://www.ciencia.cl/CienciaAlDia/volumen5/numero2/articulos/CADi_v5_n2_art5.pdf. [Consultado 02-02-2021].
- Madari, A., Farbakova, J., Katina, S., Smolek, T., Novak, P., Weissova, T., Novak, M. y Zilka, N. (2015). “Assessment of severity and progression of canine cognitive dysfunction syndrome using the CANine DEmentia Scale (CADES). *Applied Animal Behaviour Science*, 171, pp. 138-145. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168159115002373?via%3Dihub> [Consultado 03-06-2021].
- Martín Carrasco, M. (2019). *El Alzheimer. Guía para entender y convivir con la enfermedad*. Barcelona: Amat Editorial.
- Marutle, A., Ohmitsu, M., Nilbratt, M., Greig, N.H., Nordberg, A. y Sugaya, K. (2007). “Modulation of human neural stem cell differentiation in Alzheimer (APP23) transgenic mice by phenserine”, *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 104 (30), pp. 12506-12511. Disponible en: <https://www.pnas.org/content/pnas/104/30/12506.full.pdf> [Consultado 11-04-2021].
- MascotaSana (2021). “Máscara Antiestrés (Calming Cap)”. *MascotaSanak*. Disponible en: <https://www.mascotasana.es/fabricantes/thundershirt/mascara-antiestres-calming-cap.html> [Consultado 10-04-2021].
- MayoClinic (2019). “Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)”. *MayoClinic*. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/depression/in-depth/ssris/art-20044825> [Consultado 18-04-2021].
- MedlinePlus (2019a). “Vitamina B6”. *MedlinePlus*. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002402.htm> [Consultado 19-04-2021].
- MedlinePlus (2019b). “Vitamina E”. *MedlinePlus*. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002406.htm> [Consultado 19-04-2021].
- Monge-Argilés, J.A., Sánchez-Payá, J., Muñoz-Ruiz, C., Pampliega-Pérez, A., Gómez-López, M.J., Rodríguez Borja, E., Montoya-Gutiérrez, J. y Leiva-Santana, C. (2012). “Pacientes con deterioro cognitivo leve y

reducción de la proteína A β ₁₋₄₂ en LCR evolucionan rápidamente a enfermedad de Alzheimer”. *Neurología*, 22(1), pp. 28-33. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0213485311001617> [Consultado 05-04-2021].

Nordberg, A., Rinne, J.O., Kadir, A. y Långström, B. (2010). “The use of PET in Alzheimer disease”. *Nature Reviews Neurology*, 6, pp. 78-87. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrneurol.2009.217> [Consultado 28-04-2021].

Orta-Salazar, E., Cuellar-Lemus, C.A., Díaz-Cintra, S. y Feria-Velasco, A.I. (2014). “Marcaje colinérgico en la corteza cerebral y el hipocampo en algunas especies animales y su relación con la enfermedad de Alzheimer”. *Neurología*, 29 (8), pp. 497-503. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485312002769> [Consultado 11-03-2021].

Ortega Loubon, C. y Franco, J.C. (2010). “Neurofisiología del aprendizaje y la memoria. Plasticidad Neuronal”. *IMedPub Journals*, 6(1), pp. 1-7. Disponible en:

<https://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/neurofisiologa-del-aprendizaje-y-la-memoria-plasticidad-neuronal.pdf>. [Consultado 04-02-2021].

Payares, M.J. (2020). *El GABA o ácido gamma-aminobutírico es un neurotransmisor que relaja*. Disponible en: <https://www.tododisca.com/el-gaba-acido-gamma-aminobutirico-neurotransmisor-que-relaja/>.

[Consultado 02-02-2021].

Peremans, K., Audenaert, K., Blanckaert, P., Jacobs, F., Coopman, F., Verschooten, F., Van Bree, H., Van Heeringer, C., Mertens, F., Slegers, G. y Dierckx, R. (2002). “Effects of aging on brain perfusion and serotonin-2A receptor binding in the normal canine brain measured with single photon emission tomography”. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 26 (7-8), pp.1393-1404.

Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12502029/> [Consultado 03-06-2021].

Praticò, D., Uryu, K., Leight, S., Trojanowski, J.O y Lee, V.M.Y. (2001). “Increased Lipid Peroxidation Precedes Amyloid Plaque Formation in an Animal Model of Alzheimer Amyloidosis”. *The Journal of Neuroscience*, 21(12), pp. 4183-4187. Disponible en: <https://www.jneurosci.org/content/21/12/4183.full> [Consultado 11-03-2021].

Química.es (2021). “Proteína verde fluorescente”. *Química.es*. Disponible en:

https://www.quimica.es/enciclopedia/Prote%C3%ADna_verde_fluorescente.html [Consultado 19-04-2021].

Ramos, M. (2018). *Fosfatidilserina, conoce sus propiedades y ayuda a las funciones cerebrales*. Disponible en: <https://www.hsnstore.com/blog/suplementos/concentracion-memoria/fosfatidilserina-conoce-sus-propiedades-ayuda-las-funciones-cerebrales/#:~:text=Propiedades%20de%20la%20Fosfatidilserina,->

[Fosfatidilserina%20es%20un&text=Estimula%20la%20producci%C3%B3n%20de%20acetilcolina,todas%20las%20c%C3%A9lulas%20del%20cuerpo](#) [Consultado 19-04-2021].

Redolar Ripoll, D. (2014). *Neurociencia Cognitiva*. Madrid: Editorial Médica Panamericana.

Regader, B. (2021). *Dopamina: 7 funciones esenciales de este neurotransmisor*. Disponible en: <https://psicologiymente.com/neurociencias/dopamina-neurotransmisor>. [Consultado 02-02-2021].

Rodríguez García, P.L. (2015). “Diagnóstico del deterioro cognitivo vascular y sus principales categorías”. *Neurología*, 30 (4), pp. 223-239. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-diagnostico-del-deterioro-cognitivo-vascular-S0213485312000151> [Consultado 23-02-2021].

Rosado, B., García-Belenguer, S., Villegas, A. y Palacio, J. (2012a). “Últimos avances en el estudio de Disfunción Cognitiva en pacientes geriátricos”. *Boletín de Etología. GRECA (Grupo de Especialidad de Etología Clínica de Avepa)*, 7, pp. 6-10. Disponible en: <https://gretca.com/wordpress/wp-content/uploads/2016/07/BoletinGretcaN%c2%ba7.pdf> [Consultado 19-03-2021].

Rosado, B., González- Martínez, A., Pesini, P., García-Belenguer, S., Palacio, J., Villegas, A., Suárez, M.L., Santamarina, G. y Sarasa, M. (2012b). “Actividad espontánea en perros de compañía: efecto de la edad y severidad de la disfunción cognitiva”. *XI Congreso de Especialidades Veterinaria*. Córdoba, 24 marzo 2012. Barcelona: AVEPA, pp. 1-3. Disponible en: https://www.avepa.org/pdf/proceedings/GTA2012/ETOLOGIA_6_Rosado.pdf [Consultado 24-03-2021].

Salvin, H.E., McGreevy, P.D., Sachdev, P.S. y Valenzuela, M.J. (2011). “The canine cognitive dysfunction rating scale (CCDR): a data-driven and ecologically relevant assessment tool”. *Vet Journal*, 188 (3), pp. 331-336. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20542455/> [Consultado 23-03-2021].

Setó-Salvia, N. y Clarimón, J. (2010). “Genética en la enfermedad de Alzheimer”. *Revista de Neurología*, 50 (6), pp. 360-364. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Nuria-Seto-Salvia/publication/42390807_Genetics_of_Alzheimer%27s_disease/links/0046352e6690ac5e05000000/Genetics-of-Alzheimers-disease.pdf [Consultado 13-05-2021].

Silva Torres, J.R. y Castells Pérez, E. (2016). *Puntos clave en geriatría canina*. Zaragoza: Servet Editorial.

Snitcofsky, M. (2016). *Aprendizaje, memoria y cognición*. Disponible en: <http://marinaveterinaria.com.ar/2016/07/05/608/>. [Consultado 04-02-2021].

Su M.Y., Head, E., Brooks, W.M., Wang, Z., Muggenburg, B.A., Adam, G.E., Sutherland, R., Cotman, W.C. y Nalcioğlu, O. (1998). “Magnetic Resonance imaging of anatomic and vascular characteristics in a canine model of human aging”. *Neurobiology of Aging*, 19 (5), pp. 479– 485. Disponible en: <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.524.670&rep=rep1&type=pdf> [Consultado 03-06-2021].

- Torres, A. (2021). *Serotonina: 6 efectos de esta hormona en tu cuerpo y mente*. Disponible en: <https://psicologiymente.com/neurociencias/serotonina-hormona>. [Consultado 02-02-2021].
- Vademecum (2014). “Buspirona”. *Vademecum*. Disponible en: <https://www.igb.es/cbasicas/farma/farma04/b040.htm>. [Consultado 18-04-2021].
- Valencia-Calderón, C., Calderón-Valdiviezo, A., Muntané-Sánchez, A., Bechich, S., Oliveró-Rigau, R. y Segura-Cros, C. (2004). “Descripción y Fundamentos del SPECT y el PET en el Diagnóstico de la Enfermedad Cerebrovascular”. *Sociedad Ecuatoriana Neurología*, 13 (1-2), pp. 1-6. Disponible en: <http://revecuatneurol.com/wp-content/uploads/2016/03/Descripci%C3%B3n-y-Fundamentos-del-SPECT-y-el-PET-en-el-Diagn%C3%B3stico-de-la-Enfermedad-Cerebrovascular.pdf> [Consultado 11-05-2021].
- Valenzuela, R., Morales, J., Sanhueza, J. y Valenzuela, A. (2013). “Ácido docosahexaenoico (DHA), un ácido grado esencial a nivel cerebral”. *Revista chilena de nutrición*, 40(4), pp. 383-390. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182013000400009 [Consultado: 19-04-2021].
- Varona, J., Escribano, E. y Martín-Calderón, J.L. (2001). “Fenobarbital: farmacocinética, toxicología y monitorización por el Laboratorio”. *Revista de Diagnóstico Biológico*, 50(1). Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-79732001000100002 [Consultado: 08-05-2021].
- Vikartovska, Z., Farbakova, J., Smolek, T., Hanes, J., Zilka, N., Hornakova, L., Humerik, F., Maloveska, M., Hudakova, N. y Cizkova, D. (2021). *Novel Diagnostic Tools for Identifying Cognitive Impairment in Dogs: Behavior, Biomarkers, and Pathology*. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2020.551895/full#B15> [Consultado 16-1-2021].
- Wisniewski, H.M., Wegiel, J. Morys, J., Bancher, C., Soltysiak, Z. y Kim, K.S. (1990). “Aged dogs: an animal model to study beta-protein amyloidogenesis”. En: Maurer, K. (Coord.). *Alzheimer’s Disease. Epidemiology, Neuropathology, Neurochemistry, and Clinics*. Austria: Springer-Verlag Wien GmbH, pp. 151-168. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-7091-3396-5_15 [Consultado 04-06-2021].
- Yun, T., Lee, W., Kang, J.H., Yang, M.P. y Kang, B.T. (2020). “Temporal and anatomical distribution of 18 F-flutemetamol uptake in canine brain using positron emission tomography”. *BMC Veterinary Research*, 16 (17), pp. 1-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6969467/> [Consultado 28-04-2021].