



BELÉN ROSADO
SYLVIA GARCÍA-BELENQUER
AINARA VILLEGAS
JORGE PALACIO

Servicio de Etología Clínica del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza

¿Qué interés tiene el estudio del envejecimiento en los animales de compañía?

Una conocida revista veterinaria norteamericana abrió su boletín de noticias con el titular "America's pets, like its people, are aging" ("Las mascotas de América, como su gente, están envejeciendo"). Señalaba la revista que, según la opinión de veterinarios clínicos, esta tendencia hacia el envejecimiento de la población canina es probable que continúe, pues la vida media de los perros –y gatos– podría incluso alargarse aún más en los próximos años gracias a los mejores cuidados y a los avances en la medicina veterinaria (JAVMA, 2006). El aumento del riesgo de desarrollar enfermedades relacionadas con la edad representaría la otra cara de la moneda del envejecimiento de la población, y así estaría sucediendo con el riesgo de padecer la Enfermedad de Alzheimer (EA) en personas o el Síndrome de Disfunción Cognitiva (SDC) en perros.

ÚLTIMOS AVANCES EN EL ESTUDIO DEL SÍNDROME de Disfunción Cognitiva en pacientes geriátricos

Según un estudio llevado a cabo en el Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza, la prevalencia de este síndrome afectaría al 22,5% de la población canina mayor de 9 años, si bien este dato aumentaría drásticamente conforme avanzara la edad de los individuos (Azkona et al., 2009).

El deterioro cognitivo en perros geriátricos ha sido foco de muchos trabajos de investigación en los últimos años y lo continúa siendo en la actualidad, y no sólo en la especie canina, sino recientemente también en la especie felina. Las razones de este interés incluirían el ya comentado incremento de longevidad de las mascotas y el deseo de los propietarios de tratar sus enfermedades crónicas, así como las implicaciones que su estudio tiene como modelo del deterioro cognitivo en personas.

El objetivo de este trabajo es revisar el SDC en perros y gatos geriátricos introduciendo los últimos avances en el estudio de esta patología y sus implicaciones de cara al diagnóstico y el tratamiento.

NEUROBIOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO CEREBRAL

Con el envejecimiento, el cerebro de los perros viejos acumula de manera natural varios tipos de neuropatologías que estarían relacionados con el declive cognitivo.

Macroscópicamente, se aprecia atrofia cortical acompañada de ensanchamiento de los ventrículos laterales (Hasegawa et al., 2005; Kimotsuki et al., 2005). Algunos estudios sugieren la existencia de diferencias de vulnerabilidad al envejecimiento en función del área cerebral, habiéndose observado que el córtex prefrontal en Beagles viejos pierde volumen tisular antes que el hipocampo (Tapp et al., 2004). Microscópicamente, existen evidencias de pérdida neuronal y disminución de la neurogénesis que, en combinación, contribuirían al declive de las funciones cognitivas. La pérdida de neuronas y la disfunción consecuente podría estar relacionada con cuatro hechos principales: (a) la acumulación de proteína β -amiloide (A β), (b) la angiopatía cerebrovascular amiloide, (c) el daño

oxidativo, y (d) los cambios en la expresión génica (Head, 2011).

Así, en el cerebro de los perros viejos se han observado depósitos de proteína A β (Borras et al., 1999; Cummings et al., 1996), la cual estaría directamente implicada en la patogénesis de la EA, y se acumularía de manera diferencial en función de la región cerebral, ocurriendo primero en el córtex prefrontal y más tarde en los córtex temporal y occipital (Head et al., 2000). Varios estudios, además señalan que la extensión de los depósitos de A β en el cerebro canino estarían relacionados con la severidad de los déficits cognitivos (Cummings et al., 1996; Head et al., 1998; Colle et al., 2000; Rofina et al., 2006), lo cual no parece estar tan claro en el caso de la especie felina (Gunn-Moore et al., 2007). En relación con los sistemas de neurotransmisores, se han observado pérdidas selectivas de neuronas serotoninérgicas (Bernedo et al., 2009) y noradrenérgicas (Insua et al., 2008) en perros viejos con depósitos de A β en el córtex prefrontal. Asimismo, también parece existir una depleción de catecolaminas y una disminución de la función colinérgica en relación a la edad (Araujo et al., 2005 y 2011a). De igual manera, en gatos viejos se ha podido observar atrofia del sistema colinérgico en el locus coeruleus (Gunn-Moore et al., 2007).

Los niveles de A β son posibles biomarcadores de la EA

A día de hoy el diagnóstico de la EA en personas se lleva a cabo normalmente en un estado avanzado del proceso, cuando el paciente ya presenta signos de demencia y lesiones cerebrales irreversibles. Por esta razón existen numerosos grupos de investigación centrados en el estudio de biomarcadores que permitan el diagnóstico temprano de la enfermedad, lo cual constituye requisito indispensable para llevar a cabo una intervención terapéutica eficaz. En este sentido, sería muy interesante disponer también de estos medios en medicina veterinaria de cara al diagnóstico temprano del SDC. En la actualidad, los niveles de A β en líquido cefalorraquídeo y plasma están siendo investigados como posibles biomarcadores de la EA. En esta línea, recientemente hemos llevado a cabo un estudio entre los hospitales

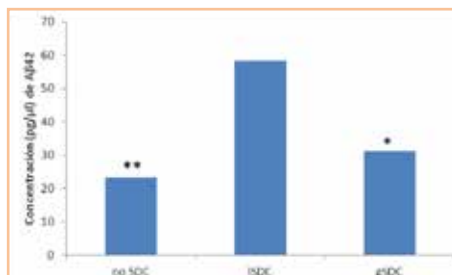


Figura 1. Concentración media (pg/μl) de niveles plasmáticos de Aβ42 en perros geriátricos sin deterioro cognitivo (no SDC), SDC leve (ISDC) y SDC grave (gSDC). La elevación de los niveles de Aβ42 podría constituir un biomarcador del SDC mientras que niveles bajos del péptido en presencia de sintomatología indicarían un estado avanzado de la enfermedad. Los asteriscos representan diferencias significativas con respecto al grupo ISDC (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

veterinarios de la Universidad de Zaragoza y Rof Codina (Universidad de Santiago de Compostela) y los laboratorios Araclon Biotech con el fin de determinar las concentraciones plasmáticas de las dos isoformas más frecuentes del péptido amiloide, la Aβ40 y la Aβ42, en perros geriátricos sanos y con SDC leve y grave. Los resultados de este estudio indican que los niveles de Aβ42 (la forma menos soluble) fueron significativamente más altos en los animales con un deterioro cognitivo leve que en aquellos sanos o severamente afectados (Fig. 1). Este patrón es similar al observado en personas, donde un aumento de los niveles plasmáticos de Aβ42, reflejo del aumento de los niveles del péptido en el cerebro, precedería al comienzo de los síntomas cognitivos e indicaría un mayor riesgo de desarrollar EA. Asimismo, la caída de los niveles plasmáticos de Aβ42 estaría relacionada con el avance rápido

del declive cognitivo o la conversión a EA, y podría ser indicativa de la gran extensión de los depósitos de Aβ entre las neuronas y alrededor de los capilares, que a su vez comprometería el transporte normal de péptidos hacia la sangre a través de la barrera hematoencefálica (González-Martínez et al., 2011). Si bien estos resultados en personas y perros son esperanzadores, habrá que llevar a cabo más estudios para poder llegar a utilizar este biomarcador en el ámbito clínico.

Además de comprometer la funcionalidad de la barrera hematoencefálica, la angiopatía amiloide altera la función cerebrovascular provocando tanto constricción como dilatación, y contribuye a la reducción del volumen y flujo de sangre al cerebro, lo cual conduciría hacia la disfunción y muerte neuronal. La angiopatía amiloide es un hallazgo frecuente en el cerebro de los perros viejos, donde el córtex occipital parece especialmente vulnerable, y puede ir asociada a microhemorragias (Head, 2011). Según un estudio en perros de compañía, la extensión de la angiopatía cerebrovascular amiloide correlacionaría con los signos clínicos de disfunción cognitiva (Colle et al., 2000). La acumulación de Aβ en los vasos sanguíneos cerebrales también estaría relacionada con algunos signos de disfunción cognitiva en gatos geriátricos (Landsberg y Araujo, 2005).

Como se comentó con anterioridad, el daño o estrés oxidativo constituye otro de los hechos fundamentales asociados al envejecimiento cerebral. El estrés oxidativo es un

trastorno que se produce cuando existe un desequilibrio importante entre la producción de especies reactivas de oxígeno y las defensas antioxidantes. El cerebro es un órgano muy vulnerable al estrés oxidativo debido no sólo a su alta demanda de oxígeno, sino a su alto contenido en grasa, la baja actividad de sus enzimas antioxidantes y las elevadas concentraciones de hierro y otros sustratos fácilmente oxidables (Pereira et al., 2011). A la vulnerabilidad del cerebro se suma el hecho de que con la edad, disminuye la producción de antioxidantes endógenos. Diversos estudios llevados a cabo en perros de compañía correlacionan la severidad de los cambios de comportamiento debidos al SDC con un incremento de marcadores de oxidación de lípidos y proteínas (Rofina et al., 2004 y 2006). En estudios experimentales llevados a cabo en Beagles viejos también se ha podido determinar que cuanto mayor es el daño oxidativo y menor la capacidad endógena antioxidante, peor resulta la capacidad de aprendizaje espacial dependiente del córtex prefrontal (Opii et al., 2008). De esta manera, se puede asumir que en la especie canina existe una relación entre la cognición

// Existe una relación entre la cognición y el daño oxidativo progresivo //

y el daño oxidativo progresivo y, por tanto, la evaluación del estrés oxidativo podría constituir

una herramienta útil tanto en el diagnóstico como en la monitorización del tratamiento del SDC con suplementos antioxidantes. En este sentido, existen técnicas relativamente sencillas como los ROMs-d (Reactive Oxygen Metabolites-derived compounds) y los BAT





(Biological Antioxidant Potential) que permiten medir, respectivamente, la capacidad oxidante y el potencial antioxidante del plasma. A este respecto, cabe citar un estudio en perros Labradores donde se muestran valores de referencia para las dos técnicas (Pasquini et al., 2007).

Para concluir con los mecanismos claves implicados en la pérdida neuronal asociada al envejecimiento, queda nombrar los cambios en la expresión génica. Un estudio llevado a cabo en un grupo de Beagles jóvenes (1 año) y otro geriátrico (12 años) determinó que la expresión de 963 genes variaba (incrementando o disminuyendo) con la edad. Así, por ejemplo, en los perros geriátricos se observó un aumento de la expresión de genes asociados con la inflamación, la respuesta de estrés, y la homeostasis del calcio; mientras que en aquellos relacionados con la transmisión sináptica y las señales de neuropéptidos la expresión se vio disminuida (Swanson et al., 2009).

SIGNOS DE DETERIORO COGNITIVO EN EL PERRO Y EL GATO GERIÁTRICO

El envejecimiento cognitivo en perros, como en las personas, es complejo y no lineal. Así,

algunos perros no muestran apenas declive cognitivo con la edad, otros muestran disfunciones leves y, finalmente, algunos muestran severas alteraciones de la función cognitiva, comparables a la demencia observada en humanos (Tapp & Siwak, 2006). Desde el punto de vista clínico, el SDC en perros se define como un desorden neurodegenerativo relacionado con la edad, que se caracteriza por un declive cognitivo progresivo y una serie de cambios de comportamiento asociados (Landsberg et al., 2011a). La evidencia apunta hacia la existencia de este síndrome también en gatos, si bien todavía faltan criterios formales para el diagnóstico en esta especie (Landsberg et al., 2010).

El diagnóstico del SDC se realiza por exclusión y sólo se confirma por el característico deterioro de la función cognitiva y la progresión asociada de cambios de comportamiento. Por tanto, una vez identificados los signos potenciales de SDC, se debe descartar cualquier otra condición médica que pudiera causar o con-

tribuir a estos signos. No obstante, se debe considerar que el hecho de diagnosticar un problema médico no excluiría la posibilidad de un SDC concurrente (Landsberg y Araujo, 2005; Landsberg et al., 2011a).

El SDC canino comprende una constelación de signos de comportamiento y cognitivos que habitualmente se agrupan en cuatro categorías: (a) alteración del ciclo sueño-vigilia (despertarse y deambular/vocalizar por la noche, dormir más durante el día, etc.); (b) cambios en la interacción social y ambiental (disminución del interés en el saludo y en la relación con los propietarios y otros perros, aparición de agresividad o miedo social/ambiental, etc.); (c) pérdida de hábitos higiénicos y otros comportamientos previamente aprendidos (se orinan o defecan en lugares inapropiados, responden con dificultad a órdenes conocidas, etc.); y (d) signos de desorientación (mirada perdida, deambular sin rumbo, colocación en el lado incorrecto de la puerta para salir, etc.) (Heath, 2002; Ruehl y Hart, 1998). Además, puede incluirse otra categoría relacionada con el nivel de actividad, que en animales con SDC podría verse disminuida (apatía, depresión) o incrementada (agitación) e incluso ser repetitiva (estereotipada) y estar ligada a estados de ansiedad (Landsberg et al., 2003). En relación con esto último, resulta interesante destacar el hecho de que la ansiedad parece estar asociada con el envejecimiento cerebral y el declive cognitivo (y con la disfunción del lóbulo frontal) (Landsberg et al., 2011a).

Además de los cambios en la función cognitiva, con la edad se observan cambios en el comportamiento espontáneo //

La sintomatología en la especie felina, aunque menos estudiada, sería extrapolable de la clínica característica en la

especie canina, pero teniendo en cuenta las particularidades propias del comportamiento felino. Así, por ejemplo, los gatos son naturalmente más activos por la noche, especialmente durante el amanecer, por lo que despertarse por la noche no tendría por qué constituir un comportamiento anormal. Sin embargo, un cambio en los patrones sueño, así como un incremento de la actividad y las vocalizaciones (especialmente por la noche), o indicios de desorientación, podrían estar relacionados con un problema de disfunción cognitiva (Gunn-More, 2011; Landsberg et al., 2011a).

En la clínica, los cuestionarios resultan muy útiles para valorar la posible existencia de signos compatibles con SDC, si bien lo ideal sería disponer de cuestionarios estandarizados y validados, un área sobre la cual ac-

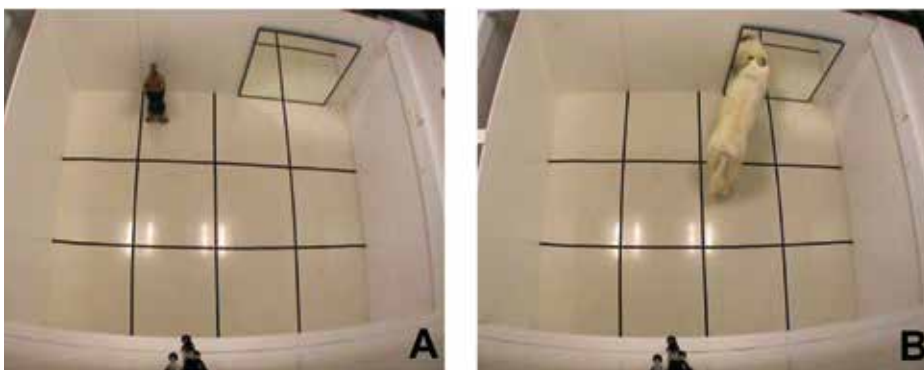


Figura 2. Test del espejo en un perro geriátrico sano (A) y otro con SDC grave (B) en la sala de open-field (el suelo aparece marcado en 12 cuadros para facilitar la medición del comportamiento del animal). Los animales viejos sanos se habitúan más rápidamente al reflejo del espejo (supuesto coespecífico) y dirigen su comportamiento a otras zonas de la sala, como la zona de la puerta (A). Sin embargo, los animales con SDC grave tienden a pasar más tiempo delante del espejo sugiriendo un déficit de habituación.

tualmente se está investigando (Salvin et al., 2011). Más allá de los cuestionarios, que hasta cierto punto siempre quedarían supeditados a la valoración subjetiva del dueño, sería muy interesante poder llevar a cabo tests de comportamiento en la clínica, adaptados a partir de las pruebas llevadas a cabo en laboratorio. El uso de tests neuropsicológicos en laboratorio ha permitido determinar diferencias cognitivas relacionadas con la edad, establecer correlatos patológicos e identificar nuevos tratamientos para el SDC. Estos tests utilizan varios protocolos que incluyen objetos y localizaciones para determinar habilidades cognitivas como el aprendizaje, la memoria, la función ejecutiva y la atención. Para llevarlos a cabo se utiliza un aparato estandarizado que permite al investigador presentar al sujeto objetos en diferentes localizaciones. Desplazando el objeto correcto, o el objeto en la localización correcta, el animal consigue un premio de comida situado en un pocillo bajo el objeto en cuestión (Landsberg et al., 2010). Además de ser más objetivos, estos tests neuropsicológicos han demostrado ser mucho más sensibles a la hora de detectar los primeros síntomas de declive cognitivo. Así, mientras el SDC en perros de compañía suele ser diagnosticado en animales de 11 o más años, los tests neuropsicológicos han permitido detectar el inicio del declive cognitivo en Beagles de incluso 6 años de edad (Landsberg y Araujo, 2005). Aunque actualmente la investigación está en vías de desarrollo, los resultados preliminares con este tipo de tests en gatos sugieren firmemente la existencia de SDC en

esta especie (Landsberg et al., 2010). Además de los cambios en la función cognitiva relacionados con la edad, tanto en personas como en perros se han observado cambios en el comportamiento espontáneo, que incluiría la locomoción, la exploración y las interacciones sociales (Tapp & Siwak, 2006). Existen varios estudios en Beagles que muestran que el comportamiento espontáneo varía con la edad y el estatus cognitivo de los animales. Para valorar estas funciones "no cognitivas" se han desarrollado diferentes tests de tipo open-field (Siwak et al., 2001). Considerando interesantes los resultados encontrados previamente en Beagles, nuestro equipo de investigación, además de medir el A β plasmático en perros de compañía, ha estudiado su comportamiento espontáneo en función de la edad y el grado de deterioro cognitivo (trabajo actualmente en vías de publicación). Para ello se sometió a todos los animales a cuatro tests: (a) test de open-field, (b) test de interacción con persona, (c) test de curiosidad, y (d) test del espejo (Fig. 2). Los resultados de este estudio muestran que, efectivamente, el comportamiento espontáneo varía con la edad y la severidad del SDC. En líneas generales, los perros geriátricos sanos mostraron un patrón de actividad similar al de los animales más jóvenes, si bien sus respuestas sociales y de curiosidad se consideraron moderadas con respecto a estos últimos. Los perros con un cuadro severo de SDC se caracterizaron por un comportamiento hiperactivo, considerando su alta actividad motriz y la escasa permanencia en posición de sentado o

tumbado. Independientemente del test, estos animales también se caracterizaron por presentar con frecuencia actividades sin un fin específico, como la exploración repetitiva de las esquinas de la sala. Por último, los perros con un grado leve de SDC mostraron un perfil de comportamiento intermedio entre sus homólogos sanos y los afectados severamente, de tal manera que se caracterizaron por presentar un patrón locomotor y de exploración similar a los primeros, pero, como los afectados graves, con frecuencia llevaron a cabo comportamientos dirigidos hacia las esquinas de la sala. Asimismo, tendieron a ser menos reactivos frente a los estímulos introducidos con los tests (juguetes, persona, etc.) que sus homólogos sanos. Como sugieren estos resultados, la información obtenida a través de estos tests permite elaborar perfiles de comportamiento, que podrían ayudar a caracterizar el cuadro clínico en los individuos afectados a nivel clínico, complementando de esta manera la información obtenida a través de los cuestionarios.

AVANCES EN EL MANEJO DEL SDC

En líneas generales, existen dos enfoques terapéuticos en el manejo del SDC: (a) enriquecimiento ambiental y, en caso necesario, modificación de conducta, y (b) tratamiento farmacológico, dietético y/o nutricional. Independientemente de estas estrategias específicas para el problema de SDC, el primer paso sería tratar cualquier otro problema médico subyacente, incluyendo el manejo del dolor (Landsberg et al., 2011a). Cabe destacar que hasta la fecha no existe



ningún tratamiento farmacológico o dietético aprobado para la especie felina, si bien existen publicaciones clínicas que describen sus efectos beneficiosos (Landsberg et al., 2010).

La selegilina, la propentofina y la nicergolina son las medicaciones más utilizadas, con distinto grado de éxito, en el tratamiento del SDC (Landsberg et al., 2011a). Un reciente estudio en Beagles viejos señala que los inhibidores de la colinesterasa (fenserina y donepezil), fármacos utilizados para tratar la disfunción cognitiva en la EA, mejorarían también la memoria y el aprendizaje complejo en esta especie (Araujo et al., 2011b), si bien estos fármacos no se han probado en el ámbito clínico.

Existen actualmente dos pienso en el mercado indicados en el manejo dietético del SDC en perros. El primero de ellos está su-

plementado con antioxidantes, cofactores mitocondriales y ácidos grasos esenciales (Canine b/d, Hills Pet Nutrition) y ha demostrado ser eficaz a la hora de mejorar los signos y entretener el proceso de declive cognitivo. Es importante denotar, sin embargo, que la mayor eficacia a largo plazo de este tipo de pienso se ha demostrado en combinación con el enriquecimiento ambiental (Milgran et al., 2005). Los mecanismos identificados en el efecto beneficioso de los pienso (o suplementos) antioxidantes y el enriquecimiento ambiental incluirían una mejora de la capacidad antioxidante del cerebro (Opii et al., 2008) y de la función mitocondrial (Head et al., 2009), así como una reducción de la pérdida neuronal (Siwak-Tapp et al., 2008) y de la patología A β (Pop et al. 2010). Más recientemente se ha comercializado otro pienso que incorpora triglicéridos de cadena me-

dia (Purina One Vibrant Maturity 7+ Senior Formula, Nestlé Purina PetCare), los cuales proporcionan cuerpos cetónicos a las neuronas como forma alternativa de energía. En perros geriátricos, se ha podido comprobar que la administración de este tipo sustancias (en el pienso o como suplemento) mejora la función cognitiva (Pan et al., 2010), lo cual podría estar ligado a una mejora de la función mitocondrial y a una disminución de la proteína precursora de A β (Studzinski et al., 2008), así como a un incremento de los ácidos grasos poliinsaturados (Taha et al., 2009). Más allá del tratamiento del SDC, existen evidencias en medicina humana que sugieren el uso de dietas cetogénicas en el tratamiento de la epilepsia (Overall, 2011).

Además de los pienso, varios estudios clínicos y de laboratorio han demostrado la mejoría de los perros con deterioro cognitivo con suplementos nutricionales que incorporan, entre otros compuestos, fosfatidilserina, un fosfolípido de membrana (Aktivait, Vet Plus; Senilife, Innovet) (Heath et al., 2007; Araujo et al., 2008; Osella et al., 2007). Otros suplementos incluyen S-adenosilmetionina (Novifit, Virbac), que ayudaría a mantener la fluidez de la membrana celular, la función de los receptores, y el turnover de las monoaminas neurotransmisoras, así como a incrementar la producción de glutatión (antioxidante). La administración de esta sustancia en perros con SDC produjo una mejoría en la actividad y el nivel de conciencia en los animales tratados (Réme et al., 2008). El producto más novedoso en este campo es el Apoaequorin, una proteína que se encuentra naturalmente en las medusas y que al parecer tendría efecto neuroprotector (Neutricks, Quincy Animal Health). Un estudio reciente donde se trató a perros mayores de 9 años con este producto demostró que su administración tuvo efectos beneficiosos sobre el aprendizaje y la capacidad de atención (Landsberg et al., 2011b).

Como se puede inferir a partir de este trabajo, son muchas las líneas de investigación abiertas en el campo del SDC, lo cual habrá de verse traducido próximamente en importantes avances en cuanto al diagnóstico y al tratamiento se refiere.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por Araclon Biotech.

Dada la amplitud de la bibliografía de este artículo, se ha optado por colgarla en la web de AVEPA en www.avepa.org/pdf/boletines/bibliografia_disfuncion_cognitiva

