



Facultad de Veterinaria  
Universidad Zaragoza



# Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Últimos avances en el síndrome de disfunción cognitiva en la especie canina

Latest advances in canine cognitive dysfunction syndrome

Autor/es

Lledó Bernal Albiol.

Director/es

Silvia Carmen García-Belenguer Laita

Olga Valero Giménez

Facultad de Veterinaria

2020

---

# Índice

RESUMEN.....	2
INTRODUCCIÓN .....	3
JUTIFICACIÓN.....	4
OBJETIVOS .....	5
METODOLOGÍA.....	5
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	6
AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DE LA PATOGENIA .....	6
AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DE LOS SIGNOS CLÍNICOS.....	11
AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DEL DIAGNÓSTICO .....	13
AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DEL TRATAMIENTO .....	20
CASO CLÍNICO .....	30
ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO.....	35
CONCLUSIONES.....	38
BIBLIOGRAFÍA .....	39

## RESUMEN

El avance en la medicina veterinaria ha incrementado la esperanza de vida de la especie canina, hecho que ha favorecido el aumento de la prevalencia del síndrome de disfunción cognitiva. Este síndrome se define como una afección neurodegenerativa que afecta especialmente a las células nerviosas localizadas en la corteza cerebral y en el hipocampo. Es común en animales mayores de ocho años, y presenta una notable prevalencia a pesar de ser poco reconocida por parte del propietario. Dado que sus características patofisiológicas y clínicas presentan una gran similitud a la enfermedad del Alzheimer humano, se ha considerado un modelo de estudio de esta.

En este trabajo se ha realizado una revisión sobre los últimos avances respecto a la prevalencia, patogenia, signos clínicos, diferentes técnicas diagnósticas y posibles opciones de tratamiento. Por otra parte, se describe un caso clínico de disfunción cognitiva y una encuesta epidemiológica.

## ABSTRACT

The improvements in the veterinary medicine has helped to reach a higher life expectancy in the canine species, whose fact has allowed to appearance of cognitive dysfunction syndrome. This concept could be defined as neurodegenerative affection, which affects especially in the neurological cells located in the cerebral cortex and hippocampus. This syndrome is common in animals whose age is equal or higher than 8 years, and even though, it has a high incidence, it's usually unknown to their owners.

Due to its patophysiological and clinical characteristics, this syndrome shares similarities with the human Alzheimer's disease. And for this reason, canines are considered a model in order to studying and researching about Alzheimer.

In this essay, on the one hand, are explained the most recent advances related to prevalence, pathogeny, clinical signs, diagnosis techniques and different options of treatment. And, on the other hand, are presented a clinical example of cognitive dysfunction and an epidemiological survey.

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome de disfunción cognitiva (SDC) es una enfermedad neurodegenerativa asociada a animales mayores de 8 años y localizada en el sistema nervioso central. Esta enfermedad se caracteriza por presentar signos comportamentales como son desorientación, disminución o falta de la interacción social, ansiedad, alteración del ciclo sueño-vigilia, deterioro en el proceso de la memoria y aprendizaje y reducción de la percepción (Landsberg et al, 2012).

Un alto porcentaje de propietarios de perros sénior asocian el SDC con el envejecimiento normal de su mascota (Dewey et al, 2019), y por tanto, no consideran que sea un motivo para consultar al veterinario/a. Es importante cambiar esta percepción de la sociedad, ya que es una enfermedad cada vez más frecuente en la especie canina, y que con un tratamiento adecuado de los animales que la padecen se puede mejorar su calidad de vida y a veces incluso ralentizar la progresión de la enfermedad.

Un 75% de los perros de edad avanzada presentan signos propios del Síndrome de Disfunción Cognitiva, pero solo 12% de los propietarios le dan importancia y consultan con un veterinario (Landsberg and Araujo, 2005)

Azkona et al (2009) realizaron un estudio sobre la prevalencia y factores de riesgo del SDC en la población canina española. Los resultados de las encuestas mostraron un 22'5% de prevalencia, que era inferior en comparación con la prevalencia de 60'48% obtenida en una investigación epidemiológica italiana llevada a cabo por Osella et al (2007). Esta notable diferencia entre ambos estudios podría ser debida a diferencias en la población encuestada, en la sensibilidad de los propietarios para detectar la enfermedad, en las características de las regiones geográficas en las que se realizaron los estudios y en el tamaño de muestra, significativamente más pequeño en el estudio italiano (Mood et al, 2018).

En 2001, el Dr. Neilson y sus colaboradores realizaron un estudio epidemiológico que demostró que la prevalencia del SDC aumenta con la edad, ya que esta era del 28% en animales de 11-12 años, mientras que aquellos con 15-16 años presentaban un aumento del 68%. Este estudio se vio apoyado por el llevado a cabo en 2009 en España. Cabe decir, que la edad de los perros con los cuales se realiza el estudio también influye en el valor de la prevalencia obtenida.

Los posibles factores de riesgo del envejecimiento canino son los siguientes:

- ★ La **edad**: a partir de los 7-8 años pueden aparecer los signos de disfunción cognitiva, aumentando esta prevalencia a partir de los 10-12 años (Azkona et al, 2009).
- ★ La **raza**: las razas de pequeño tamaño presentan una mayor incidencia de SDC que las razas de talla mediana-grande. Mientras que, los perros de tamaño pequeño presentan

una prevalencia del 28'9% los animales mediano - grandes presentan un 16'5%. Esta diferencia podría explicarse porque las razas de tamaño pequeño tienen mayor esperanza de vida, y por lo tanto se observa con mayor frecuencia el desarrollo de la enfermedad (Azkona et al, 2009).

- ★ El **sexo**: mayor incidencia en las hembras que en los machos, factor de riesgo común con el Alzheimer humano (Azkona et al, 2009). Esto demuestra que puede estar asociado más un factor hormonal que a un factor genético, de hecho varios estudios han demostrado que las hormonas sexuales pueden influir en el deterioro cognitivo tanto de humanos como de animales (Manly et al 2000; Sohrabji, 2005; Ravaglia et al, 2007; Hao et al, 2007).
- ★ El **estado reproductivo**: la incidencia de SDC en machos y hembras esterilizados fue el doble en este estudio (Azkona et al, 2009). Hart (2001) encontró resultados similares y sugirió que la testosterona podría presentar un papel neuroprotector, ya que en los machos enteros se ralentiza el deterioro cognitivo asociado al envejecimiento, y también explicaría la menor prevalencia en machos respecto a hembras.
- ★ La **alimentación**: una adecuada alimentación con unos nutrientes específicos retrasa la evolución de un deterioro cognitivo leve a uno severo (Landsberg et al, 2012; Vite and Head, 2014; Chapagain et al, 2018; Katina et al, 2017).

## JUTIFICACIÓN

El SDC es una afección poco conocida por los propietarios, y no siempre fácil de detectar en la clínica. Difundir el conocimiento actualizado sobre esta patología facilitará la labor de los veterinarios/as de informar de manera oportuna a todos los dueños con mascotas mayores de 8 años. Es recomendable incorporar una evaluación de los posibles signos en los planes geriátricos que ofrecen numerosas clínicas veterinarias, porque aunque no se obtengan resultados positivos frente a la enfermedad, ayuda a que el propietario observe con mayor detenimiento el comportamiento de su mascota y pueda detectar los signos en un futuro.

Es importante hacer entender a los propietarios que el SDC no se corresponde con un envejecimiento normal e informar de la importancia de una detección precoz para adecuar el manejo y valorar las posibles opciones de tratamiento para intentar ralentizar el avance de la enfermedad y mejorar la calidad de vida del animal.

Además, destacar el importante papel de los perros de edad avanzada que padecen el SDC como modelo de estudio del Alzheimer en los humanos. Estudios de enfermedades

neurodegenerativas en animales muestran fuertes similitudes entre la disfunción cognitiva canina con el Alzheimer humano (Cummings et al., 1993; Cummings and Cotman, 1995; Dodart et al., 2002; Chambers et al., 2011; Braidy et al., 2015; Schütt et al., 2016). Diversos autores han demostrado la presencia de marcadores celulares y moleculares similares entre el Alzheimer humano y el SDC, así como una distribución de acetilcolinesterasa similar (Cummings et al., 1996; Head et al., 2000; Pugliese et al., 2004; Pugliese et al., 2005). Por ello, todos los avances en el estudio del SDC en perros podrán contribuir a un avance en la investigación sobre el deterioro cognitivo en humanos.

## OBJETIVOS

- Recopilar la información más actualizada del síndrome de disfunción cognitiva en la especie canina.
- Descripción de un caso clínico con aplicación de técnicas diagnósticas específicas desde un punto de vista práctico.
- Realización de una encuesta epidemiológica vía telemática para obtener una estimación actual de la prevalencia del síndrome en la población canina.

## METODOLOGÍA

Para alcanzar el primer objetivo se ha realizado una revisión bibliográfica utilizando artículos científicos obtenidos de buscadores como “ScienceDirect”, “Pubmed” y “Scopus”, a través de la biblioteca de la Universidad de Zaragoza, utilizando las siguientes palabras clave: “canine cognitive dysfunction syndrome”, “Alzheimer’s disease”, “physical exercises”, “physiotherapy and rehabilitation”. También se ha obtenido información de diversos libros como “Neurología canina y felina” de Morales y Montoliu y “Síndrome de disfunción cognitiva” de García-Belenguer et al (2019).

Para alcanzar el segundo objetivo se han utilizado las bases de un caso clínico del Servicio Neurología y Etología del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza, y se ha seleccionado de manera que sirvan para ilustrar la presentación de esta patología en la práctica clínica.

Finalmente, se ha realizado un estudio epidemiológico vía telemática, en el cual se ha aplicado una estadística descriptiva para obtener una valoración de la prevalencia en una pequeña población canina mayor de 9 años obtenida al azar. En este estudio se valora la prevalencia del

SDC en función del sexo, el tamaño de la raza y la edad; así como, los resultados obtenidos en el cuestionario Canine Dementia Scale (CADES), que permite estadificar la enfermedad y, por tanto, valorar la prevalencia de cada fase en una determinada población canina.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DE LA PATOGENIA

En el SDC en la especie canina, al igual que en la enfermedad de Alzheimer en humana, a nivel del sistema nervioso central se produce atrofia cerebral, engrosamiento de las meninges, ensanchamiento de las circunvoluciones y dilatación de los ventrículos (Borràs et al., 1999; Toepper, 2017). La atrofia y la pérdida neuronal suceden en áreas específicas implicadas en la función cognitiva, las cuales son corteza cerebral, hipocampo y parte del sistema límbico (Tapp et al., 2004; Siwak-Tapp et al., 2008).

Los principales hallazgos neuropatológicos son la formación de placas extracelulares de proteína  $\beta$ -amiloide y la acumulación intraneuronal de proteínas hiperfosforiladas asociadas al microtúbulo (TAU), cuya presencia o su toxicidad producen isquemia cerebral, impidiendo el funcionamiento adecuado de las células del sistema nervioso (Mihevc y Majdic, 2019).

#### 1.- Depósitos de $\beta$ -amiloide

Esta proteína se forma a partir de la proteína precursora de la proteína  $\beta$ -amiloide (APP). Algunos estudios afirman que los depósitos de  $\beta$ -amiloide insoluble están presentes en los perros de edad avanzada con SDC, y que se asocia con el deterioro cognitivo (Cummings et al., 1993; Cummings and Cotman, 1995; Pugliese et al., 2006; Rofina et al., 2006; Barnes et al., 2016).

En la especie canina se ha observado que la formación y maduración  $\beta$ -amiloide se produce en toda la corteza cerebral, cuya distribución en la materia gris da lugar a cuatro etapas de la enfermedad (Bosch et al., 2012). En general, las placas difusas de dicha proteína se localizan en la corteza frontal, temporal (Ishihara et al., 1991; Colle et al., 2000; Pugliese et al., 2006; Schmidt et al., 2015; Ozawa et al., 2016; Schütt et al., 2016; Smolek et al., 2016), entorrinal, parietal (Yu et al., 2011), hipocampo (Cummings et al., 1993; Colle et al., 2000; Yu et al., 2011; Schmidt et al., 2015; Borghys et al., 2017), y meninges. Estas placas son más abundantes en la corteza prefrontal, debido a que la enzima neprilysin está poco expresada, una enzima que codifica una proteína degradante de  $\beta$ -amiloide (Canudas et al., 2014).

En el hipocampo, los depósitos son concretamente de un tipo de proteína  $\beta$ -amiloide denominada piroglutamilo, que es altamente neurotóxica (Schmidt et al., 2015).

Por otra parte, los niveles de oligómeros de  $\beta$ -amiloide solubles en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son inversamente proporcionales a los depósitos en las estructuras encefálicas; y la presencia de estos oligómeros precipitados en el LCR es la forma más altamente neurotóxica (Rusbridge et al., 2018).

Los depósitos de  $\beta$ -amiloide no solo afectan a las neuronas, sino que también se ven afectadas las células de la glía; por una parte producen el reclutamiento y activación de los astrocitos y la microglía: astrocitosis y microgliosis (Smolek et al., 2016; Rusbridge et al., 2018), y por la otra, hipertrofia e hiperplasia de los astrocitos (Borràs et al., 1999). La alteración de la glía provoca procesos proinflamatorios (Gómez-Pinedo et al., 2016; Cummings et al., 1993).

La **angiopatía  $\beta$ -amiloide** acompañada de otras proteínas se produce en la pared de las arteriolas y los capilares de los vasos de la corteza cerebral, especialmente la corteza frontal, y las leptomeninges (Borràs et al., 1999). Estos depósitos facilitan la aparición de infartos y hemorragias cerebrales, favoreciendo la progresión de la enfermedad a estadios más avanzados (Rodrigues et al., 2018).

## *2.- Proteína hiperfosforilada asociada al microtúbulo (TAU)*

Esta proteína está codificada por los genes de la proteína asociada a microtúbulos (Olszewska et al., 2016). Los ovillos neurofibrilares intraneuronales (NTF) se componen de proteínas TAU hiperfosforiladas y agregados de proteínas TAU insolubles. Los NFTs se forman inicialmente en el locus coeruleus, se extienden por la corteza entorrinal y acaban progresando hacia el hipocampo y corteza cingulada anterior (zona de asociación visual) y llegan finalmente a la corteza visual primaria localizada en el lóbulo occipital (Ossenkopppele et al., 2016; Hoenig et al., 2018).

A pesar de que estos hallazgos están claros en el ser humano, en la especie canina no se han observado depósitos de NTFs, aunque si están presentes los depósitos citoplasmáticos de TAU hiperfosforilados (Smolek et al., 2016; Schmidt et al., 2015; Pugliese et al., 2006). Esto podría explicarse por el hecho de que los animales de compañía tienen una menor esperanza de vida, y por tanto, no llegan a desarrollar NTFs. Esto hace pensar que los depósitos de  $\beta$ -amiloide preceden a la formación de NTFs, o bien que estos últimos son producidos por la parte N-



terminal de la secuencia de TAU, la cual es diferente entre humanos y perros (Mihevc and Majdic, 2019).

Smolek et al (2016) detectaron una mayor presencia de proteína TAU en sinaptosomas de perros con SDC, lo cual podría sugerir un debilitamiento de la función sináptica. Esta disminución sináptica se ve favorecida por la disfunción de las neuronas colinérgicas (Terry et al., 1991; Landsberg et al., 2012).

Las posibles consecuencias respecto al depósito de dichas proteínas, a nivel celular son:

- **Degeneración axonal** con pérdida de mielina (Landsberg, et al 2012; Vite and Head, 2014; Dewey, 2016; Rofina et al, 2006; Schutt et al, 2016; Head et al, 2010; Tapp et al, 2004; Ozawa, 2016). Ozawa, et al (2016) defiende que la verdadera causa del SDC son los acúmulos de ubiquitina, que producen daños en la homeostasis de la sinapsis y/o pérdida de mielina.
- Acumulación en el interior de las neuronas de **lipofuscina y cuerpos poliglucosanos** (Landsberg, et al 2012; Vite and Head, 2014; Dewey, 2016; Rofina et al, 2006; Schutt et al, 2016; Head et al, 2010; Tapp et al, 2004).
- **Daños oxidativos**. El daño celular y el aumento de los niveles de la monoamino-oxidasa B producen un incremento de radicales libres de oxígeno, y con ello, una disminución de las defensas antioxidantes endógenas. (Dewey et al, 2019).
- **Degeneración del sistema noradrenérgico**. Es causado por la presencia de placas de  $\beta$ -amiloide, y consecuentemente afecta al locus coeruleus, encargado de la memoria, sueño y vigilia. Es un indicador temprano de la enfermedad (Insua et al., 2010).
- **Disminución de las concentraciones de serotonina** y su metabolito principal (ácido 5-hidroxiindolacético) en la corteza temporal (Badino et al, 2013).
- **Disfunción mitocondrial neuronal**. En condiciones normales, la mitocondria produce ATP a partir de glucosa mediante la cadena transportadora de electrones y es responsable de la mayoría de los requerimientos energéticos de las células; pero en el SDC disminuye tanto la metabolización como la absorción de glucosa (Dewey et al, 2019). Además, en el SDC, las mitocondrias sufren cambios morfológicos y funcionales, algunos atribuibles a los depósitos de  $\beta$ -amiloide, dando lugar a la alteración de la capacidad proteostática para reducir la toxicidad celular del  $\beta$ -amiloide (Landsberg, et al 2012; Schutt et al, 2016; Sorentino et al, 2017; Cisternas and Inestrosa, 2017).
- **Desequilibrio entre los niveles de la neurotransmisión neuroexcitatoria frente a la neuroinhibidora**. Existe la teoría de que la estimulación excesiva de los receptores de

glutamato en el SDC contribuye a la muerte neuronal. Además, hay evidencia de que la función deteriorada de las interneuronas inhibitorias es un aspecto importante en las redes neuronales en la demencia cerebral. Este desequilibrio se correlaciona con los depósitos de amiloide y disfunción mitocondrial (Dewey et al, 2016; Weinstein, 2018; Macdonald et al, 2018)

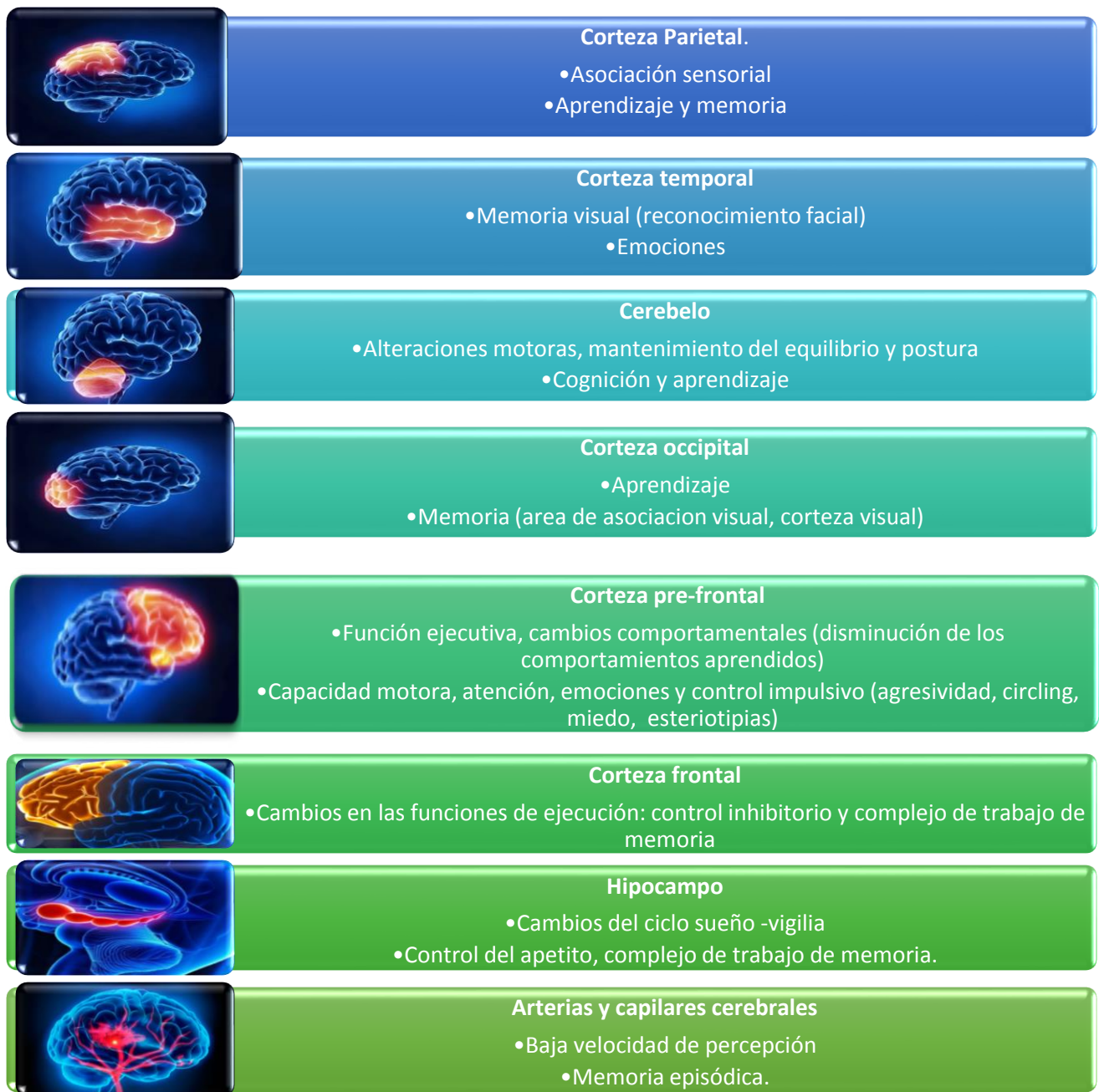
### *3.- Alteraciones en el cerebelo*

A nivel de cerebelo, se observa una atrofia cerebelosa significativa asociada a la edad, especialmente en el vermis. Sin embargo, en lugar de observar depósitos  $\beta$ -amiloide, hay una disminución de la sustancia blanca, gliosis y reducción de los gránulos y de las células de Purkinje (Pugliese et al, 2007). Además, aparecen diversos marcadores neuropatológicos cerebelosos como el almacenamiento de lipofuscina en núcleos dentados, cuerpos de poliglucosanos en la capa molecular, productos finales de glicación avanzada en el citoplasma de las neuronas y astrocitosis e hipertrofia de los astrocitos en la sustancia blanca (Borras et al., 1999; Shimada et al., 1992; Siso et al., 2003; Weber et al., 1998).

Por otra parte, la pérdida de las células de Purkinje se relaciona con el SDC, mientras que la reducción de la concentración de acetilcolina se relaciona con el envejecimiento, ya que las células granulares están en concentraciones normales (Pugliese et al, 2007). Esto supone una diferencia con la enfermedad del Alzheimer humano, en la cual se afectan ambos grupos celulares (Fukutani et al., 1996; Wegiel et al., 1999).

En conclusión, la hipótesis más sustentada es que el proceso neurodegenerativo que da lugar al SDC en la especie canina, es consecuencia del acúmulo y toxicidad de proteínas  $\beta$ -amiloide y TAU, que producen fenómenos inflamatorios, isquémicos y alteraciones celulares (reducción de neurotransmisores, radicales libres y disfunción mitocondrial); y da lugar a una disminución en la transmisión de estímulos nerviosos.

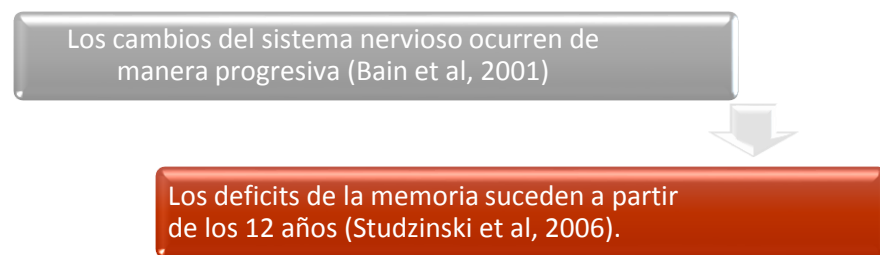
El depósito de proteínas, tanto  $\beta$ -amiloide como TAU, puede ocurrir en diferentes áreas del encéfalo, y según la localización de estas podemos encontrar diferentes signos clínicos (Figura 1).



**Figura 1.** Asociación de la localización de las lesiones a nivel del Sistema Nervioso Central y las alteraciones cognitivas.

## AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DE LOS SIGNOS CLÍNICOS

Los signos clínicos característicos de esta enfermedad pueden aparecer en perros a partir de los 8 años de edad, aumentando la probabilidad de incidencia a partir de los 12 años (Studzinski et al, 2006). La clínica del SDC es similar al Alzheimer humano y los signos clínicos se pueden dividir en cambios de comportamiento, signos neurológicos y alteraciones sensoriales.



**Figura 2.** Evolución de los signos clínicos del SDC canino.

Los **signos comportamentales** característicos se recogen en la figura 3.

<b>Desorientación</b>	Se pierden en lugares familiares, intentan pasar por el lado equivocado de la puerta, son incapaces de esquivar ciertos obstáculos quedándose frente a ellos, deambulan, intentan pasar por lugares estrechos (por ejemplo, quedan atrapados entre muebles o entre muebles y la pared).
<b>Interacción social</b>	Disminución de la interacción con otros animales y con las personas. Disminuye la atención: menor interés por las caricias, presentan menor conducta de recibimiento al propietario, conflictos sociales,...
<b>Sueño</b>	Alteración del ciclo sueño-vigilia, es decir, duermen más durante el día y se despiertan por la noche.
<b>Eliminación</b>	Pérdida del aprendizaje de las conductas de eliminación, de modo que hacen sus necesidades dentro del hogar.
<b>Actividad</b>	Puede estar disminuida o aumentada (asociada a comportamientos compulsivos y de deambulación).
<b>Ansiedad</b>	Aumento de las vocalizaciones, miedos o fobias a diferentes estímulos externos.
<b>Memoria</b>	Disminución de las habilidades aprendidas, no reconocen al propietario ni sus entornos familiares, incapacidad de ubicar objetos caídos.

**Figura 3.** Signos comportamentales en el SDC canino (Landsberg et al., 2012; González et al., 2016).

Respecto a los signos neurológicos, pueden aparecer circling de forma compulsiva, síndrome vestibular central transitorio y/o actividad convulsiva (Dewey, 2016; Cretin., 2018; Harun, et al, 2016). También podemos observar temblores, andares oscilantes, caídas y descenso de la cabeza (“cabizbajo”), causados por el deterioro de la vía extrapiramidal del sistema nervioso central (ganglios basales, tálamo, cerebelo y corteza cerebral), que conduce a alteraciones en el movimiento y postura (Ozawa et al, 2019). De hecho se ha observado la aparición ocasional de un mioclono repetitivo, benigno, rápido y postural en las extremidades posteriores (pueden afectarse las cuatro extremidades pero es poco habitual), que podría progresar ligeramente con la edad (Golini et al, 2009).

La aparición de convulsiones o síndromes vestibulares centrales, se podría deber a la presencia de microhemorragias en la corteza cerebral, tanto en la sustancia blanca como en la sustancia gris (Dewey et al, 2019).

La disfunción vestibular no requiere procesamiento cortical, por ello, se piensa que deben ocurrir otros fenómenos en las estructuras vestibulares que produzcan signos clínicos, pero los cuales no son detectados todavía mediante pruebas de imagen avanzada (Kerwin et al, 2017). El sistema vestibular periférico emite proyecciones hacia los centros corticales relacionados con la memoria y orientación espacial, especialmente hacia el hipocampo, que pueden representar la base para la asociación entre la función vestibular y la función cognitiva (Harun et al, 2016).

Además, la disfunción vestibular podría considerarse un factor de riesgo, posiblemente por degeneración de las vías aferentes post-sinápticas que llevan la información vestibular al sistema límbico y neocorteza (Previc, 1990).

Aunque no hay estudios que demuestren la relación entre el SDC y los ataques epilépticos en la especie canina, diversos autores explican, basándose en su propia experiencia, la aparición de convulsiones en pacientes con disfunción cognitiva (Dewey et al., 2019). Los ataques epilépticos se producen en las neuronas de la corteza cerebral, de modo que una alteración sobre ellas, conduciría a una crisis epiléptica.

El SDC produce una alteración en las diferentes regiones de la corteza cerebral debido a los depósitos de proteínas, que producen por una parte, una pérdida de las neuronas de la neocorteza e hipocampo; y por la otra, un desequilibrio entre los niveles de la neurotransmisión excitatoria frente a la inhibitoria, favoreciendo el desarrollo de ataques epilépticos. Además, las proteínas TAU favorecen la epileptogénesis en la enfermedad de Alzheimer, y sus concentraciones endógenas modulan la susceptibilidad a las convulsiones (Vossel et al, 2017).

Además de los signos clínicos etológicos y posibles signos neurológicos, también son frecuentes las alteraciones sensoriales, descritas en medicina humana y que podrían extrapolarse al perro:

- **Disfunción visual:** está presente en más del 90% de los perros con SDC, siendo la alteración física más frecuente (Ozawa, 2019). Esto significa que algunos test oculares son potenciales biomarcadores precoces de la enfermedad (Chang, 2014). Pueden aparecer:
  - Adelgazamiento de la capa de la fibra nerviosa de la retina
  - Placas seniles de  $\beta$ -amiloide y proteínas TAU en la retina
  - Cambios en la lente y vasos oculares
  - Hundimiento del nervio óptico: la atrofia de la corteza cerebral ejerce una presión que retrae el nervio óptico hacia dentro, produciendo enoftalmos e impidiendo la transformación del impulso nervioso en actividad visual, y por tanto, el paciente no puede ver, aunque desde el punto de vista oftalmológico esté sano.

En los pacientes con Alzheimer hay una disminución en el procesamiento del movimiento y es crítico para la proyección de la señal visual desde el área primaria de la corteza (Chang, 2014). Extrapolando estos hechos a la especie canina, hacen pensar en la relación entre ciertos problemas de comportamiento con los cambios en la percepción visual.

El deterioro de la capacidad visual conduce a un agravamiento de la función cerebral debido a la disminución de la estimulación física, cognitiva y social con el paso del tiempo (Ozawa, 2019).

- **Alteración de la función olfativa:** se producen cambios en el epitelio olfatorio, bulbo olfatorio, corteza piriforme, amígdala y corteza entorrinal. La afección del bulbo olfatorio se produce en las fases más tardías y la alteración de la corteza piriforme en etapas tempranas (Ottaviano, et al, 2016; Roberts et al, 2016). Por esta razón, en el SDC se ve mermada la percepción y procesamiento de los estímulos olfativos externos.

## AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DEL DIAGNÓSTICO

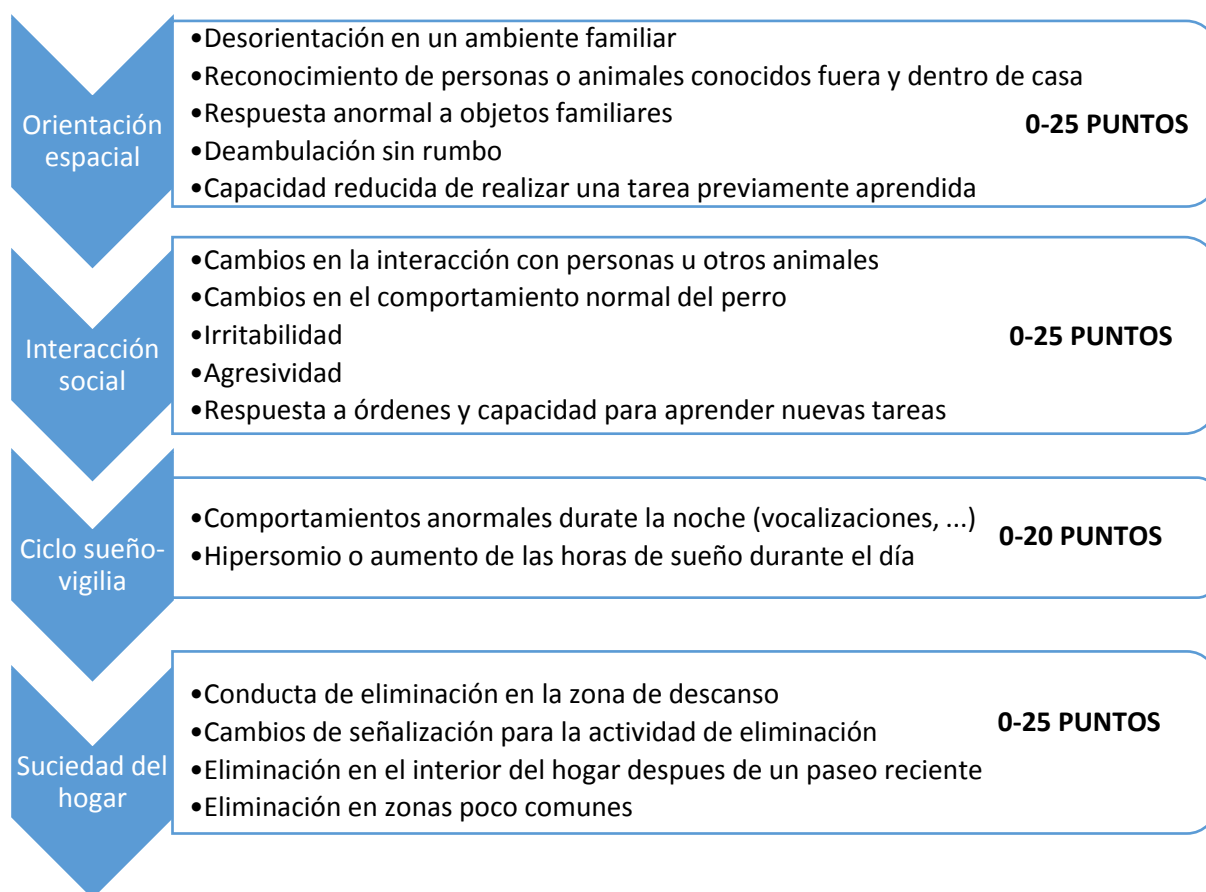
### 1.- Anamnesis: Escalas etológicas de demencia canina (CADES)

Madini et al (2015) diseñaron la escala de calificación CADES, una herramienta muy interesante para el diagnóstico, la estadificación y la monitorización de la evolución y eficacia del tratamiento. Para considerar una escala adecuada debe ser fácil y rápida de utilizar y aplicable a todas las fases de gravedad del SDC, permitiendo controlar la progresión de la enfermedad.

El cuestionario CADES se divide en 4 dominios: (A) orientación espacial, (B) interacción social, (C) ciclo de sueño-vigilia y (D) conducta de eliminación dentro de casa. Su breve duración posibilita su utilización en un entorno clínico, reduciendo la subjetividad del propietario.

Se utiliza una escala de 5 puntos para evaluar fácilmente la frecuencia y/o intensidad del signo clínico y se suman los puntos de cada dominio. El cuestionario debe ser realizado por un veterinario mediante una entrevista con el propietario, y con el fin de validar la información obtenida debe asociarse con una exploración clínica del paciente.

Esta escala permite clasificar a los pacientes en tres estadios basándose en la frecuencia y gravedad de los cambios de comportamiento, el número de dominios afectados y las puntuaciones totales.



**Figura 5.** Dominios del cuestionario de Canine Dementia Scale: (A) Orientación espacial, (B) Interacción social, (C) Ciclo sueño-vigilia, (D) Suciedad en el hogar.

- **Envejecimiento normal**, los dueños de las mascotas generalmente no notan ningún cambio aparente en el comportamiento de sus perros. El número de dominios ligeramente

afectados varía de 0 a 2. Los cambios de comportamiento tempranos aparecen ocasionalmente. Los animales muestran una puntuación CADES de 0 a 7 puntos.

- **Deterioro cognitivo leve:** los propietarios generalmente no se dan cuenta de ningún cambio en el comportamiento de las mascotas. Sin embargo, después de la entrevista con el veterinario, identifican cambios muy leves en el comportamiento del perro, particularmente alteraciones en la interacción con los dueños u otras mascotas, reducción de la actividad durante el día y su aumento por la noche, y rara vez una eliminación inadecuada dentro del hogar. El número de dominios ligeramente afectados varía de 2 a 4, especialmente el dominio B seguido del C. La puntuación CADES es de 8 a 23 puntos.
- **Deterioro cognitivo moderado:** los propietarios pueden observar cambios de comportamiento aparentes, como la eliminación indeseable en interiores (micción, defecación) o hiperactividad durante la noche. En esta etapa de la enfermedad, los perros requieren más atención. El número de dominios afectados varía de 2 a 4, muchos de ellos con más de 10 puntos por dominio. Los dominios más afectados son el B y C, seguido del A. La puntuación CADES es de 24 a 44 puntos.
- **Deterioro cognitivo severo:** los propietarios informan de cambios severos de comportamiento. Los cuatro dominios se ven afectados, con más de 10 puntos en cada dominio. La puntuación CADES es superior a 45 puntos.

## 2.- Examen clínico

Es necesario la realización de una exploración física general, que incluya la auscultación cardíaca y respiratoria, la palpación de los ganglios linfáticos y las áreas de proyección de dolor de los diferentes sistemas orgánicos y temperatura, para descartar posibles causas orgánicas que puedan producir los problemas comportamentales observados. Es recomendable asociarlo con una analítica completa y pruebas de imagen como la radiología y ecografía. También es imprescindible la realización de un examen oftalmológico para valorar si hay patologías oculares (ej, ceguera), o bien se trata de la disfunción visual asociada al SDC.

Si observamos alteraciones en el movimiento, es aconsejable realizar una exploración traumatológica para descartar posibles problemas articulares. Hay que tener en cuenta que al tratarse de un paciente de edad avanzada, posiblemente tendrá artrosis u otras patologías, pero hay que valorar si hay asociación causa-efecto con la aparición clínica.



### 3.- Examen neurológico

Los perros con SDC generalmente muestran una afección del prosencéfalo, de modo que no responden o lo hacen de forma inadecuada a los estímulos auditivos y visuales y circulan constantemente por la consulta, confirmando que estos pacientes presentan un estado mental alterado y a menudo responden de manera inadecuada a su entorno (demencia) (Mihevc and Majdic, 2019).

La exploración neurológica es muy importante para el diagnóstico y especialmente para la localización de las áreas encefálicas afectadas por la enfermedad. Normalmente las áreas más afectadas se localizan a nivel de los **hemisferios en la corteza cerebral**, de modo que se puede observar:

- o Estado mental disminuido, mostrando con frecuencia depresión o desorientación.
- o Alteración de la visión y déficit en la respuesta de amenaza con reflejos pupilares normales.
- o Postura del paciente desde normal a pleurostótonos, e incluso decúbito lateral con opistótonos, en casos de demencia severa.
- o Conductas compulsivas (marcha compulsiva, torneo, head pressing), e incluso tetraparesia y ataxia en las etapas más graves de la enfermedad.
- o Posible déficit de las reacciones posturales: posicionamiento propioceptivo, posicionamiento táctil y prueba del salto, entre otras.
- o Reflejos espinales normales o ligeramente aumentados (reflejo flexor, reflejo patelar, reflejo extensor carpo-radial, reflejo bíceps y reflejo tríceps).

### 4.- Análisis clínicos

La presencia de proteinuria (UPC aumentado) en el análisis de orina puede ser un marcador temprano de estados de enfermedad asociada a las microhemorragias en la especie canina (Kerwin, 2017).

En el análisis de sangre no se observan cambios que permitan un diagnóstico de la enfermedad. A nivel experimental se ha demostrado que los perros geriátricos con deterioro cognitivo presentan un incremento de los niveles plasmáticos de A $\beta$ 1-42 y de la relación A $\beta$ 42 / 40, pero sin aumento de los niveles A $\beta$ 1-40. Este hallazgo es mayor en animales con deterioro cognitivo moderado y disminuye cuando evoluciona a disfunción severa, siendo un marcador precoz. Esto podría explicarse porque en el primer caso hay un aumento de la concentración de péptidos en

el tejido cerebral, mientras que en el segundo caso estas proteínas se depositan alrededor de los capilares, sellando la barrera hematoencefálica (González et al, 2011).

#### *5.- Prueba de memoria*

A nivel experimental se han puesto a punto y validado diferentes pruebas que permiten valorar la cognición en perros con SDC (Landsberg et al, 2012), aunque a nivel práctico, no son de aplicación en la clínica diaria. Sin embargo, en los Servicios de Neurología y Etología de los Hospitales Veterinarios de la Universidad de Zaragoza y de la Universidad de Lugo, se validaron distintas pruebas con posibilidad de aplicación sencilla en la clínica (González et al, 2013). Entre ellos, el que parece arrojar más información diferencial para la discriminación de animales sanos y enfermos con distintos niveles de deterioro cognitivo, es el prueba de memoria temporo-espacial que se describe a continuación. Esta prueba ha sido utilizado por otros autores (Winter et al., 2018) para la valoración de la capacidad de memoria en perros con epilepsia.

La prueba consiste en situar al paciente en el centro de la consulta, sujeto con la correa por parte del propietario/a. El veterinario/a le muestra los trozos de comida (por ejemplo, un trozo de jamón) retrocediendo, balanceando la mano y manteniendo el contacto visual con el perro, y deposita el alimento en una esquina. Señala el alimento durante 2-3 segundos para incrementar el tiempo de procesamiento visual del animal. A continuación, el paciente sale de la consulta durante 15 segundos, para luego volver a entrar y colocarlo en el centro de la sala sin correa. Se realizan tres repeticiones alternando diferentes localizaciones para reducir los efectos del aprendizaje de la ubicación, y con un solo intento cada vez. Se evalúa la capacidad de buscar y encontrar dicho alimento durante un minuto, y según ambas variables se utiliza una escala de 4 puntos. Así, se valora la capacidad de retener información espacial sobre la localización de los objetos, la cual se ve afectada por la edad y el estado cognitivo (González et al, 2013).

#### *6.- Diagnóstico por imagen: resonancia magnética nuclear*

La única técnica de diagnóstico por imagen de utilidad es la resonancia magnética, que permite ver la localización de las lesiones y descartar otras patologías neurológicas. Sin embargo, aunque sea una buena prueba diagnóstica muchos propietarios no están dispuestos a realizarla debido a los riesgos anestésicos en un paciente geriátrico, y al elevado coste económico de la prueba.

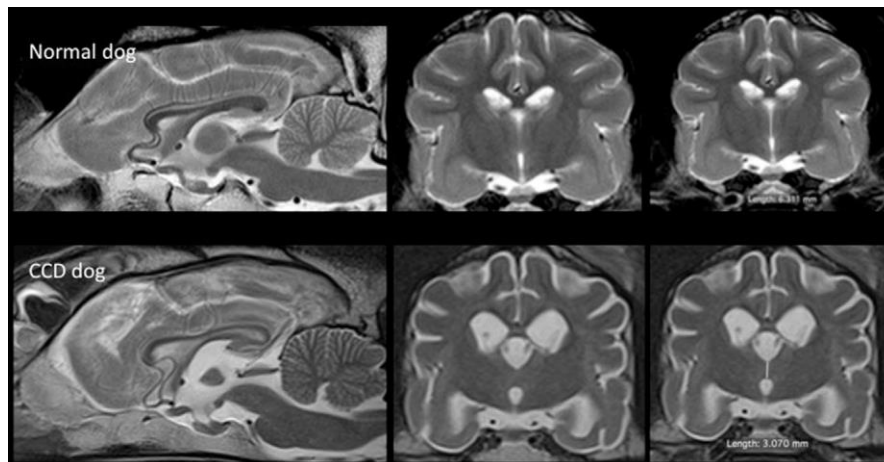
En las imágenes podremos visualizar:

- ❖ Atrofia generalizada de la corteza cerebral: disminución de la adhesión intertalámica en las imágenes sagitales.

Una investigación realizada por Noh et al (2017) evidencia que una disminución progresiva en el espesor de la adhesión intertalámica (5 mm o menos) tiene una notable asociación con el SDC; y por tanto, su medición tiene utilidad diagnóstica. Además, el ratio del espesor de la adhesión intertalámica respecto a la altura del cerebro y el ratio entre la altura del ventrículo lateral frente a la altura del cerebro son indicadores de la presencia de síndrome de disfunción cognitiva.

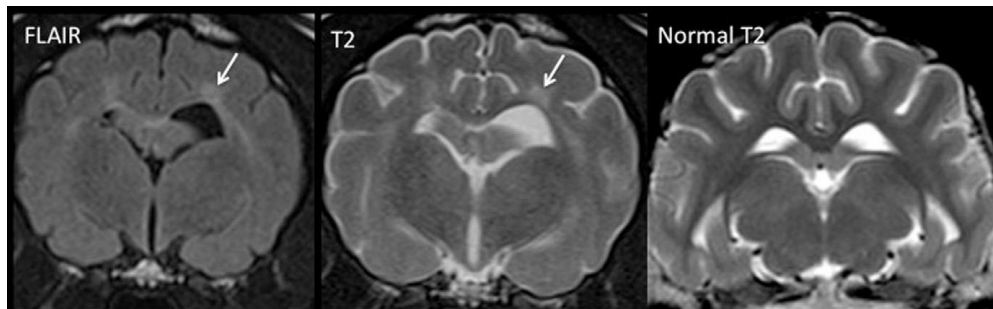
- ❖ Agrandamiento ventricular.
- ❖ Dilatación y mayor delimitación de las circunvoluciones.

Estos hallazgos se pueden observar en algún caso en pacientes de edad avanzada sin SDC, razón por la cual es siempre importante asociar las pruebas de imagen con los signos y exploración clínica.



**Figura 6.** Vista sagital y transversal T2 de la resonancia magnética de un paciente sano y uno con SDC que muestra una reducción de la adhesión intertalámica.

- ❖ Se observa una hiperintensidad de la sustancia blanca periventricular, también llamado leucoaraiosis, la cual está causada por la alteración vascular de las arteriolas cerebrales.



**Figura 7.** Recuperación de inversión transversal atenuada por fluido (FLAIR) y RMN ponderada en T2 de un cerebro normal y uno afectado con lesiones hiperintensas bilaterales en la zona periventricular de la sustancia blanca (leucoaraiosis) (Dewey et al, 2019).

- ❖ Lesiones hemorrágicas en el parénquima cerebral. Es importante diferenciar las microhemorragias de la mineralización intravascular (Kerwin et al, 2017).

Las microhemorragias cerebrales identificadas en la especie canina son pequeñas, bien definidas y localizadas principalmente en el telencéfalo, aunque también pueden aparecer en los núcleos basales, tálamo, cerebelo y médula oblongada. Su aparición aumenta con la edad, siendo la edad media de aparición de 13 años (Kerwin et al, 2017). La presencia de dichas microhemorragias se podrían asociar a la arteriopatía hipertensiva (microhemorragia profunda) y a la angiopatía amiloide cerebral (microhemorragia lobular). Sin embargo, los cambios patológicos originados por la angiopatía amiloide cerebral no son resultado de los déficits neurológicos (Kerwin et al, 2017).

Estas lesiones se asocian a las fases tempranas de la enfermedad, por lo cual se ha considerado un parámetro predictivo que indica un mayor deterioro en el futuro, es decir, que son un factor de riesgo para la producción de una futura hemorragia intracraneal como consecuencia a un accidente cerebrovascular isquémico (Kerwin et al, 2017).

En el líquido cefalorraquídeo (LCR) no se observa un aumento de glóbulos rojos en perros con microhemorragias (Kerwin et al, 2017). Sin embargo, sería interesante la medición de lactato, piruvato y potasio, ya que el incremento de sus niveles se correlaciona con un deterioro cognitivo severo (Dewey et al, 2019).

Los niveles de  $A\beta_1-42$ , pero no de  $A\beta_1-40$ , disminuyen ligeramente en el LCR a medida que la deposición de amiloide cerebral aumenta con la edad (Head et al., 2010). Esta reducción es consecuencia de la agregación y precipitación de  $A\beta_1-42$  en los espacios intersticiales del

cerebro; y la difusión de dichas proteínas hacia el sistema ventricular, el cual se ve obstaculizado, dando lugar a su disminución en el líquido cefalorraquídeo (González et al, 2011).

Es importante recalcar que el diagnóstico definitivo para confirmar la enfermedad solo puede realizarse mediante el estudio **histopatológico** post-mortem (García et al, 2019).

## AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DEL TRATAMIENTO

### 1.- *Tratamiento nutricional*

El manejo dietético es un pilar importante del tratamiento para ralentizar la progresión del SDC. En pacientes con Alzheimer se recomienda una dieta con una elevada concentración de alimentos de origen vegetal (soja, granos enteros, frutas, vegetales, nueces), antioxidantes, probióticos, ácidos grasos poliinsaturados omega 3, triglicéridos de cadena media y pescado. La carne roja, carne de pollo, azúcares refinados, alimentos procesados y productos lácteos con alto contenido en grasa favorecen la progresión de la enfermedad a estadios más severos (Solfrizzi et al, 2017; Pistollato et al, 2018).

Las dietas deben suplementarse con vitaminas del complejo B (especialmente, vitamina B<sub>12</sub>), vitamina C, vitamina E y cofactores mitocondriales (L-carnitina, ácido DL- $\alpha$ - lipoico), carotenoides y vegetales de hoja verde. De hecho, la adición de carotenoides y flavonoides como antioxidantes y cofactores mitocondriales naturales, se relaciona con una mejora en el SDC (Dewey, 2016; Solfrizzi et al, 2017; Pistollato et al, 2018; Milgram et al, 2002; Milgram et al, 2004).

Los triglicéridos de cadena media (TCM) son una fuente de energía alternativa a la glucosa mejorando la disfunción mitocondrial (dificulta la capacidad de las células nerviosas de aportar energía mediante glucosa) y disminución de los niveles de la proteína precursora de  $\beta$ -amiloide (Dewey, 2016; Rebello et al, 2015). Los cuerpos cetónicos procedentes de los TCM se transforman rápidamente en precursores de glucosa, gracias a la interacción entre la neuroglía y las neuronas circulantes.

Los TCM más utilizados en el tratamiento nutricional son:

- **Ácido decanoico:**
  - ✓ Inhibe el receptor ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA) con el fin de amortiguar o bloquear la actividad convulsiva.

- ✓ Participa en la biogénesis mitocondrial mediante la estimulación del receptor gamma activado por proliferación de la peroxima (PPAR $\gamma$ ) dando lugar a una mayor supervivencia neuronal (Augustin et al, 2018).
- **Ácido octanoico:** promueve una mayor producción de b-hidroxitirato (aunque en la especie canina se produce un 20-70% respecto a la especie humana) y la lanzadera de lactato de los astrocitos (Augustin et al, 2018).
- **Ácido láurico:** efectos antiinflamatorios y antiamiloides (Nonaka et al, 2016; Nafar et al, 2017).

Las dietas comerciales diseñadas con mayor eficacia son: **Hill's b/d** y la **Purina One vibrant Maturity 7+** (Dewey et al, 2019).

## 2.- Tratamiento farmacológico

El tratamiento médico se basa en la utilización de psicofármacos con el fin de tratar los síntomas, y con ello, ralentizar el avance de la enfermedad. Los psicofármacos y nutracéuticos más utilizados son los siguientes (González et al, 2016):

<b>PSICOFÁRMACOS</b>	<b>Clorhidrato de Selegilina.</b> Es un inhibidor irreversible y específico de la monoamino oxidasa B (MAOB). Aumenta las concentraciones de dopamina y otras catecolaminas de la corteza cerebral e hipocampo. Disminuye los niveles de radicales libres y tiene un efecto neuroprotector en las neuronas dopaminérgicas, colinérgicas y noradrenérgicas. <i>Dosis:</i> 0,5-1 mg/kg
	<b>Nicergolina.</b> Antagonista $\alpha_1$ y $\alpha_2$ adrenérgico. Incrementa la perfusión cerebral, la transmisión neuronal y el recambio de dopamina y noradrenalina. Tiene efecto neuroprotector e inhibe la agregación plaquetaria. Mejora los síntomas etológicos. <i>Dosis:</i> 0,25-0,5 mg/kg/día
	<b>Adrafinilo y Modafinilo.</b> Agonista $\alpha_1$ . Mejora el estado cognitivo (estado de alerta, ciclo sueño-vigilia, memoria y aprendizaje) y la locomoción sin aumentar los comportamientos estereotipados. <i>Dosis:</i> 20 mg/kg
	<b>Fenserina y Donezepilo.</b> Fármacos colinérgicos que mejoran el aprendizaje y la memoria. <i>Dosis:</i> 0,5 mg/ kg y 1,5 mg/kg, respectivamente.

<b>NUTRACEÚTICOS</b>	<p><b>Melatonina.</b> Fármaco nutracéutico que ayuda a restablecer el ciclo circadiano.</p> <p><i>Dosis:</i> 3-9 mg/perro</p>
	<p><b>Homotaurina.</b> Aminoácido natural extraído de las algas marinas que en estadios moderados reduce la agregación de <math>\beta</math>-amiloide soluble, posible efecto protector frente al estrés oxidativo. También podría tener un efecto neuroprotector a frente a la toxicidad de los agregados de <math>\beta</math>-amiloide en el hipocampo mediante la activación de receptores GABA<sub>A</sub> (Benedetti, et al 2019). En estadios leves disminuyen los niveles de <math>\beta</math>-amiloide<sub>42</sub> en el LCR (Aisen et al, 2006).</p> <p>Benedetti, et al (2019) demuestran que la suplementación crónica de homotaurina en perros de edad avanzada mejora el deterioro del aprendizaje y memoria.</p>
	<p><b>Apoaequorin.</b> Es una proteína amortiguadora del calcio que protege contra la isquemia y la muerte neuronal. Mejora la cognición y memoria.</p>
	<p><b>Fosfatidilserina.</b> Participa en la conducción del estímulo nervioso y liberación y síntesis de neurotransmisores, protege y reduce frente a la muerte celular y previene la pérdida de espinas dendríticas, parcialmente responsables de la disminución progresiva de las funciones cognitivas. Contrarresta la disminución de los factores neurotróficos del hipocampo y está involucrada en la neurotransmisión del aprendizaje y memoria (Osella et al, 2008). Se utiliza en estadios severos (Landsberg et al, 2012; Dewey et al, 2016; Araujo et al, 2008; Heath et al, 2006).</p> <p><i>Dosis:</i> 5 mg/kg</p>
	<p><b>Otros.</b> S-adenosilmetionina, valeriana, feromonas de apaciguamiento canino (adaptil).</p>

Otros medicamentos en que también puede ser necesario su uso son los siguientes:

- **Propentofilina.** Metilxantina, vasoterapéutico que incrementa el aporte de oxígeno en el SNC sin aumentar la demanda de glucosa. Inhibe la agregación plaquetaria y aumenta el riego sanguíneo cerebral. *Dosis:* 3 mg/kg (González et al, 2016).
- **Gabapentina o pregabalina.** Son fármacos agonistas del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), indicados en caso de ansiedad o crisis convulsivas.
- **Carprofeno.** Es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que mejoran cambios inflamatorios a nivel cerebral.
- **Levetiracetam.** Es un fármaco anticonvulsivante efectivo en la mejoría de la función cognitiva y disminuye la hiperexcitabilidad neuronal. Favorece la funcionalidad mitocondrial del SNC, y con ello la transmisión sináptica, e inhibe la liberación de glutamato por parte de los astrocitos inducido por los oligómeros de  $\beta$ -amiloide.
- **Fenobarbital.** Es un fármaco anticonvulsivante de primera generación, perteneciente a la familia de los barbitúricos. Indicado en pacientes con SDC que presentan crisis

epilépticas, siempre y cuando no tenga insuficiencia hepática u otros problemas hepáticos.

- **Diazepam.** Es un fármaco que pertenece a la familia de las benzodiazepinas cuyo efecto es depresor del SNC (Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, 2020). Se utiliza a nivel hospitalario como sedante en casos con signos neurológicos graves.

### 3.- Fitoterapia china

En los últimos años, diversos estudios han demostrado la eficacia de la fitoterapia china en el tratamiento de la enfermedad del Alzheimer, y dada su similitud con el SDC canino, también pueden ser útiles en los perros de edad avanzada (Fang et al, 2016; Xu et al 2018; Howes, Fang and Houghton, 2017; Dey et al, 2017; Chang et al, 2016; Wang, Liu and Yanf, 2016; Tewari et al, 2018; Jiang, Gao and Turdu, 2017; Zhou et al, 2016; Libro et al, 2016; Wightman, 2017; Hyde et al, 2016; Durairajan et al, 2017; Lopresti, 2017; Pang et al, 2018; Shi et al, 2017; Zhang et al, 2015; Wang et al, 2016). Los mecanismos de la terapia son los siguientes:

- Disolución de los agregados de  $\beta$ -amiloide y mejora del riego sanguíneo cerebral.
- Reducción de la actividad de la acetilcolinesterasa.
- Actividad antioxidante y protección de las mitocondrias del sistema nervioso frente al estrés oxidativo.
- Defensa contra la neurotoxicidad mediada por glutamato y contra la actividad inflamatoria.
- Favorece la utilización de glucosa por parte de las neuronas y de la producción de ATP neuronal e inhibe de la apoptosis neuronal a nivel encefálico.



**Ginkgo biloba (Bai Guo).** Antioxidante, antiapoptótico y antiinflamatorio.



**Huperzia serrata (Qian Ceng Ta).** Procolinérgico, antiglutamato (antagonista de NMDA).



**Curcuma longa (Yu Jin).** Inhibe la producción de  $\beta$ -amiloide, antioxidante y antiinflamatorio



**Ginseng (Ren Shen).** Antioxidante, antiglutamato y disminuye los niveles de  $\beta$ -amiloide.

**Figura 8.** Plantas asiáticas más conocidas y sus funciones en el SDC canino.



Otras plantas que forman parte de la terapia herbal china menos conocidas, aunque también beneficiosas en el tratamiento son:

PLANTA	FUNCIÓN
<i>Coptis chinensis</i>	Inhibe la producción de $\beta$ -amiloide, procolinérgico, antioxidante y antiinflamatorio.
<i>Polygala tenuifolia</i>	Antiapoptótico e inhibe la producción de $\beta$ -amiloide
<i>Salvia miltiorrhiza</i>	Antiinflamatorio, antioxidante e inhibe la agregación de $\beta$ -amiloide.
<i>Angelica sinsensis</i>	Antioxidante y antiinflamatorio.
<i>Crocus sativus</i>	Antioxidante y antiapoptónico.
<i>Gastrodia elata</i>	Procolinérgico y antioxidante.
<i>Rehmannia glutinosa</i>	Procolinérgico y antioxidante.
<i>Epimedium</i>	Antioxidante y antiapoptótico.
<i>Magnolia officinalis</i>	Procolinérgico y antioxidante.
<i>Scutellaria baicalensis</i>	Antiinflamatorio, antiapoptótico, antioxidante e inhibe la agregación de $\beta$ -amiloide.
<i>Camellia sinensis</i>	Antioxidante, antiinflamatorio, antiapoptótico y disminuye los niveles de $\beta$ -amiloide.

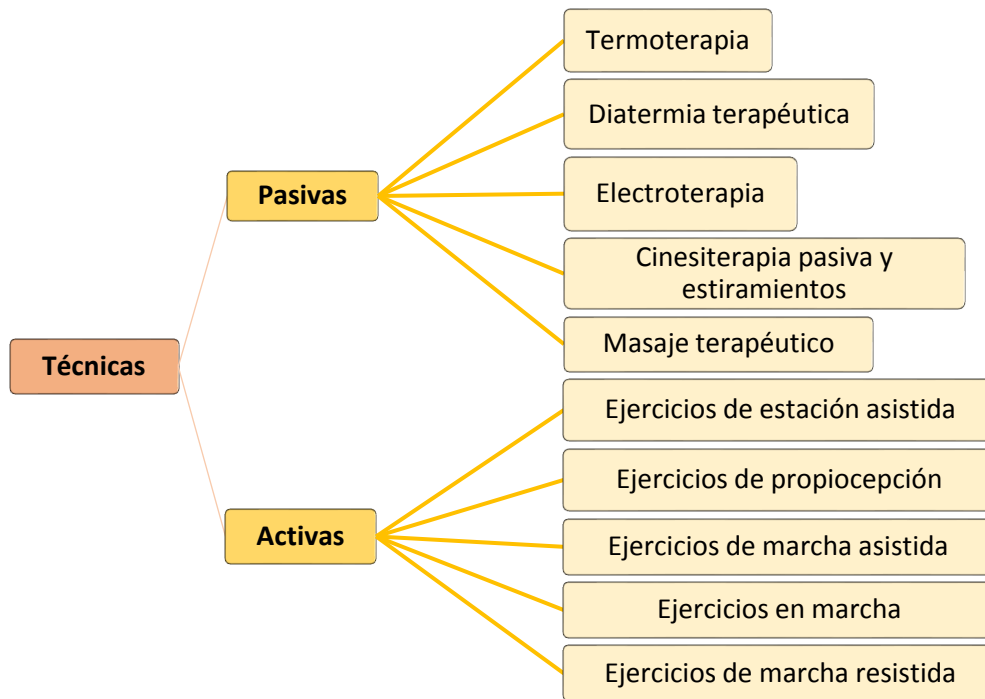
También existen fórmulas herbales comerciales como Liu Wei Di Huang (Rehmannia 6), Fang Dan Shen, Ba Wei Di Huang Wan y Yi Gan San (Dewey et al, 2019).

#### 4.- Rehabilitación y fisioterapia

Aunque no hay estudios que muestren el papel de la fisioterapia y rehabilitación en el tratamiento del SDC en perros de edad avanzada, hay numerosas evidencias de su eficacia en personas que padecen la enfermedad de Alzheimer; y dada la similitud entre ambas patologías, se deberían valorar sus beneficios como tratamiento de soporte en la especie canina.

Los pacientes con SDC tienen una determinada probabilidad de sufrir ataques epilépticos, por lo que debemos tener un cuidado especial a la hora de realizar la rehabilitación, ya que puede suponer una situación de estrés inicial.

Las diferentes técnicas que se pueden utilizar en la rehabilitación y fisioterapia en los pequeños animales son:



**Figura 9.** Esquema de las diferentes modalidades de fisioterapia y rehabilitación veterinaria.

## HIDROTERAPIA

La hidroterapia ha tenido un notable crecimiento en el campo de la veterinaria en los últimos años, y hay numerosas clínicas y hospitales veterinarios que cuentan con especialistas en dicho ámbito. Se puede realizar mediante cintas de correr bajo el agua o piscinas.

La terapia acuática aumenta el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo cerebral, de modo que estimula las funciones del aprendizaje previo, la atención y la memoria (Becker et al, 2019), y tiene un efecto positivo en el ciclo de sueño- vigilia (Becker, 2009). La mayor presión sobre la región dorsal de las extremidades posteriores estimula las habilidades propioceptivas y ayuda a la reeducación de la conciencia sensorial de las extremidades paréticas (presente en estadios severos de la enfermedad) (Prankel, 2008). Por otra parte, al ser una actividad que permite la participación del propietario ayuda a aumentar la interacción social de este con su mascota y reduce la ansiedad del paciente.



**Figura 10. (a)** Hidroterapia mediante piscinas asistidas por un/a fisioterapeuta; **(b)** Hidroterapia en piscinas con la utilización de juguetes.

### **CINESITERAPIA ACTIVA**

Cuando se produce un daño en el tejido nervioso, para recuperar la función cerebral se produce un fenómeno llamado **neuroplasticidad**, que consiste en la capacidad del cerebro de cambiar estructuralmente a lo largo de la vida, tanto a nivel celular como neuronal. Este hecho conduce al fortalecimiento de las neuronas sanas y a la formación de nuevas redes neuronales. El factor neurotrófico procedente del cerebro y el factor neurotrófico-3 son promotores endógenos de la neuroplasticidad, y con ello, favorecen la supervivencia neuronal, las conexiones sinápticas y el crecimiento axonal (Spejo and Oliveira, 2015).

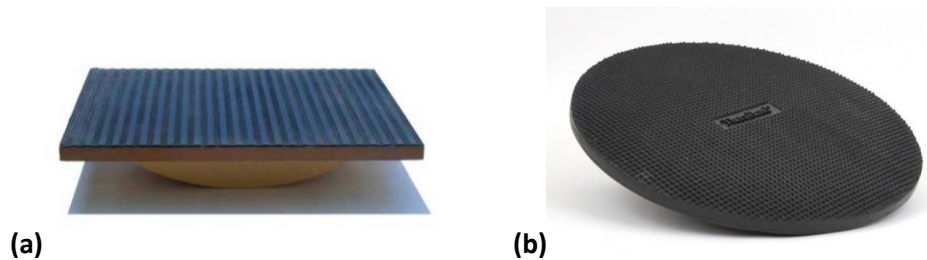
Los niveles del factor neurotrófico procedente del cerebro disminuye en las regiones afectadas por la enfermedad de Alzheimer, y por tanto un aumento de sus niveles aumentaría la función cognitiva y la regeneración neuronal (Roze et al, 2008; McIntyre and Hahn, 2010; Kapogiannis and Mattson, 2011; Gleichmann et al, 2011). La similitud de la etiología entre perros y humanos, hace creer que es muy probable que dicho mecanismo también suceda en la especie canina.

La terapia física no solo promueve la regeneración de las fibras afectadas por la atrofia cortical, sino que también refuerza las conexiones corticoespinales, mejora la remodelación cerebral y aumenta los niveles de los factores neurotróficos (Wang et al, 2016).

Las técnicas de rehabilitación física en el campo de la veterinaria son las siguientes:

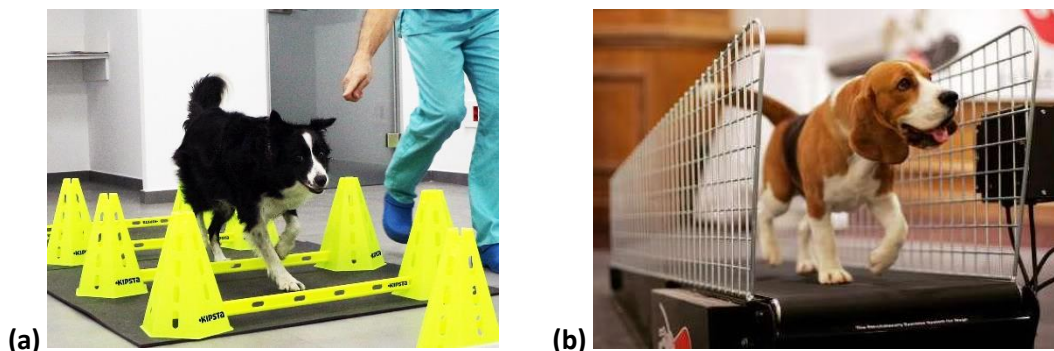
- **Ejercicios en estación asistida.** Se emplea en pacientes que no son capaces de sostenerse solos de pie. Se puede utilizar un balón terapéutico y estimula la propiocepción, coordinación, equilibrio, función neuromuscular, sistema cardiovascular y la resistencia muscular.

- **Ejercicios de propiocepción.** Mejora el equilibrio, coordinación y fuerza. Se realizan mediante balanceo sobre el suelo, carga alterna y el uso de la tabla Freeman (Figura 11a) o plato de Boher (Figura 11b).



**Figura 11.** Objetos de soporte en los ejercicios de propiocepción.

- **Ejercicio de marcha asistida.** Consiste en estimular la marcha mediante el uso de un arnés o una toalla.
- **Ejercicios en marcha,** como el uso de cinta estática o Cavaletti (circuito de obstáculos que favorece la coordinación y reeducación de la marcha).



**Figura 12.** Técnicas frecuentes de ejercicios en marcha: Cavaletti (a) y cintas de correr (b).

## LASERTERAPIA

La laserterapia transcraneal consiste en la utilización de un rayo láser azul o violeta de baja energía, con una longitud de onda de 405 nm, que se aplica en el punto de acupuntura HT7 (Kitchen y Partridge, 1991). Esta terapia promueve una mejora tanto en la cognición como en el estrés oxidativo y función colinérgica, mediante el efecto de modulación positiva. Esta técnica aumenta la actividad de la enzima acetilcolinesterasa, elevando las concentraciones de acetilcolina en el hipocampo, y por tanto, mejora el aprendizaje y memoria (Sutalangka et al, 2013).

## **MASOTERAPIA O CINESITERAPIA PASIVA**

La masoterapia tiene un elevado reconocimiento en pacientes geriátricos tanto en medicina humana como veterinaria (Corti, 2014; Vandergrift, 2013), y está indicada en el SDC mejorando así la calidad de vida. Además, esta terapia, junto con el drenaje linfático, contribuye a la curación de úlceras de decúbito en pacientes de fases avanzadas que presentan dificultad para levantarse y/o postrados (Pereira et al, 2008). Por otra parte, también reduce la ansiedad y estrés emocional (Rezende et al, 2017).

Las diferentes técnicas son effleurage, kneading, petrissage, fricción, tapotage y drenaje linfático.

## **TERAPIA ELECTROMAGNÉTICA**

El campo de pulsos electromagnéticos (PEMF) es una terapia no invasiva que aplica campos electromagnéticos pulsátiles en determinados tejidos para promover su curación (Strauch et al., 2009). Produce óxido nítrico, que su regulación positiva activa las respuestas antiinflamatorias endógenas, promueve la vasodilatación y reduce la muerte celular programada. También aumenta la producción de guanosina monofosfato cíclica (cGMP), que induce la liberación de factores de crecimiento que participan en la neovascularización, regeneración y remodelación de los tejidos (Gaynora et al, 2018).

Se han realizado estudios in vitro y en animales que muestran la capacidad de esta terapia de mejorar la enfermedad de Alzheimer (Arendash et al., 2010; Grant et al., 1994; Mukthavaram et al., 2015; Pena-Philippides et al., 2014; Rasouli et al., 2012). Aunque la magnetoterapia puede ser una herramienta útil en perros con disfunción cognitiva, necesita nuevos estudios específicos que demuestren su utilidad (Gaynora et al, 2018).

## **ACUPUNTURA**

Aunque no se ha utilizado en perros con SDC, hay numerosos estudios que demuestran la eficacia tanto en personas con enfermedad de Alzheimer como en roedores de laboratorio las ventajas de la acupuntura, especialmente de la electroacupuntura (Park et al, 2017; Zhou et al, 2017; Lu et al, 2017; Jia et al, 2017).

Se ha comprobado mediante la tomografía por emisión de positrones (PET), que la acupuntura induce a un mejor uso de glucosa por parte de las neuronas y la disminución de la acumulación

cerebral de  $\beta$ -amiloide. Además, aumenta la producción de factores neurotróficos, dando lugar a la proliferación de células madres neuronales y la protección o recuperación de la pérdida sináptica y dendrítica consecuente a la atrofia del hipocampo (Park et al, 2017; Zhou et al, 2017; Lu et al, 2017; Liu et al, 2017; Shin et al, 2017; Kan et al, 2018; Zheng et al, 2018; Shan et al, 2018; Ye et al, 2017; Xiao et al, 2017).

<p>▶ GV20, GV14 y ST36</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Aumento de la expresión de la sinaptofisina y neurotrofina en el hipocampo.</li> </ul>
<p>▶ HT7 y PC6</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Estimula la transmisión neuronal colinérgica.</li> </ul>
<p>▶ GV-14, GV-20, CV-6, CV-12, CV-17, SP-10, ST-36, HT-9, KID-1, LU-11, PC-9, GB-34, y LIV-3</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Elimina el estrés oxidativo y atenúa la apoptosis.</li> </ul>
<p>▶ GB34, GV-20, LIV-3, SP-10 y ST-36</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Reduce la expresión de la microglia.</li> </ul>
<p>▶ LI-4 y LIV-3</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Activación de las regiones del cerebro responsables de la memoria y cognición.</li> </ul>

#### 5.- Juegos de inteligencia

La estimulación del estado mental ralentiza la pérdida de memoria, mejora la función cognitiva y reduce la aparición de microhemorragias en animales de edad avanzada con disfunción cognitiva (Davis et al, 2018). Algunas herramientas son los juegos interactivos como alfombras olfativas, Kong (marca registrada) y puzles, o bien, las pantallas interactivas.

Han aparecido estudios sobre el uso de pantallas interactivas, que consisten en la utilización de una tablet o un portátil, en la que el perro aprende a tocar un estímulo en la pantalla, con niveles de dificultad progresivos. También se han desarrollado algunos productos comerciales como “Treat & Train”. En animales con SDC, las pantallas interactivas mejoran la motivación, aprendizaje, memoria y la capacidad visoespacial en tareas cognitivas posteriores; asimismo disminuye el estrés, aumenta el comportamiento de exploración y la interacción con el propietario (Wallis et al, 2017).

#### 6.- Inmunoterapia

A pesar de que todavía no se ha llevado a la práctica, algunos investigadores están estudiando la eficacia de la inmunoterapia mediante anticuerpos frente a las proteínas  $\beta$ -amiloide<sub>42</sub>, que proporciona mejores resultados combinados con la estimulación mental. Esta terapia modifica

la conformación y densidad de las placas de amiloide, evitando la reacción de los astrocitos y microglía y mejorando así la función cognitiva (Bosch et al, 2013). Asimismo, aumenta los niveles de los factores neurotróficos como el BDNF y la concentración de  $\beta$ -amiloide<sub>42</sub> en el líquido cefalorraquídeo, y por tanto, menor cantidad en la corteza, dando lugar a un aumento de la altura del parénquima cerebral (Davis et al, 2018). Sin embargo, posee un importante inconveniente: produce microhemorragias en la corteza occipital –aunque no en la corteza prefrontal-, afectando a la memoria y aprendizaje sin aumentar los signos comportamentales (Davis et al, 2018).

## CASO CLÍNICO

**Caso 1.** Yeti, hembra esterilizada, Labrador, 13 años y con un peso vivo de 33 kg.

Está diagnosticada de hipotiroidismo (tratada con Eutirox cada 12 horas) y de artrosis de ambos codos y caderas, fractura y artrosis de los sesamoideos del carpo y discoespondilosis (tratado con Trocoxil 75 mg y acupuntura). También está diagnosticada de lipomas subcutáneos.

Acude al servicio de Neurología y Etología del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza porque no descansa por las noches, jadea durante todo el día y está nerviosa. El propietario informa de que durante el día le sigue en cada movimiento, y cuando se marchan la notan ansiosa, lo cual es una señal de hiperapego. Notan a Yeti despistada y desorientada por la noche, pero acude a la llamada, pidiendo atención con sollozos. No hay pérdida de apetito, bebe con normalidad y hace sus necesidades siempre fuera de casa. Le cuesta levantarse y se cansa con facilidad en los paseos debido a su artrosis.

La exploración neurológica de la paciente es normal.

El **diagnóstico diferencial** de trastorno del sueño es el siguiente:

- Patologías de origen intracraneal
  - Crisis epilépticas (principalmente focales)
  - Síndrome vestibular
  - Síndrome de disfunción cognitiva
  - Meningoencefalitis de origen desconocido o infecciosa/inflamatoria
  - Accidentes cerebrovasculares
  - Neoplasias intracraneales.
- Dolor

- Neoplasias: linfoma, sarcoma, carcinoma,... en cualquier localización.
- Problemas primarios de comportamiento:
  - Miedos y fobias
  - Ansiedad por separación
  - Agresividad
  - Exceso de vocalizaciones
  - Conducta destructiva
  - Comportamientos compulsivos.

El diagnóstico más probable es síndrome de disfunción cognitiva unido a un problema severo de osteoartrosis crónica con signos claros de dolor crónico.

Se decide aplicar un tratamiento con:

**Trazadona 100 mg.** Un comprimido y medio vía oral cada 24 horas por la noche, y si el nerviosismo es muy elevado, administrar cada 12 horas.

A las dos semanas vuelve a consulta y la propietaria nos comenta que durante el día está más relajada, pero durante la noche no duerme y deambula de un lado a otro constantemente.

Dado que la propietaria está preocupada por los jadeos constantes de Yeti, se realiza una radiografía de tórax, para descartar una posible patología pulmonar.



En la radiografía se observa un patrón broncointersticial con calcificaciones bronquiales. Este patrón no es patológico sino una consecuencia del envejecimiento del paciente.

Seguidamente se aplica el cuestionario CADES y una prueba de memoria para valorar un posible deterioro cognitivo de la paciente.



ESCALA DE DEMENCIA CANINA (CADES)		
Categoría de comportamiento	Signo de comportamiento	Puntos
<b>ORIENTACIÓN ESPACIAL</b>	Desorientación en un ambiente familiar (ausente, mirada pérdida ni respuesta de estímulos habituales).	4
	Dificultad para reconocer personas o animales de la familia.	0
	Respuesta anormal a estímulos (objetos, ruidos conocidos).	0
	Deambulación sin rumbo por la casa.	4
	Reducción de la capacidad para realizar tareas conocidas (volver a casa, salir por el lado equivocado de la puerta...).	0
<b>INTERACCIÓN SOCIAL</b>	Disminución en la interacción con el propietario u otros perros (en el juego, en las caricias, en el saludo...).	3
	Disminución de comportamientos individuales del perro (comportamiento de juego, comportamiento de exploración).	0
	Dificultad de la respuesta a órdenes como la llamada y capacidad de aprender nuevas órdenes.	0
	Irritabilidad en la interacción con personas u otros perros.	4
	Agresividad en la interacción con personas u otros perros.	0
<b>CICLO SUEÑO VIGILIA</b>	Comportamientos anormales durante la noche.	10
	Alterna periodos de insomnio y somnolencia durante el día.	0
<b>ELIMINACIÓN INADECUADA</b>	Elimina en casa en sitios aleatorios.	0
	Elimina en su zona de descanso.	0
	Deja de avisar que va a eliminar.	0
	Elimina en casa justo después del paseo.	0
	Elimina en lugares en los que no lo solía hacer	0

**PUNTUACIÓN TOTAL:** 25 puntos

Podemos concluir que Yeti tiene un deterioro cognitivo moderado, de modo que los propietarios pueden observar cambios de comportamiento aparentes como hiperactividad durante la noche.

Disminución general de la actividad física ⇒ SI, debido a la artrosis.

Signos de ansiedad cuando se separa del propietario ⇒ SI

Signos de hiperapego, mayor dependencia del propietario ⇒ SI, ha aumentado últimamente.

Conductas repetitivas, estereotipadas ⇒ NO

TEST DE MEMORIA		
<b>Localización 1</b>	Va directamente hacia la comida	1 punto
<b>Localización 2</b>	Busca la comida y la encuentra en un plazo máximo de 1 minuto	2 puntos
<b>Localización 3</b>	Busca la comida y la encuentra en un plazo máximo de 1 minuto	2 puntos

**PUNTUACIÓN TOTAL:** 5 puntos

Para valorar si la paciente posee una capacidad adecuada para retener información espacial sobre la localización de los objetos, es necesario realizar esta prueba cada un cierto periodo de tiempo, frecuentemente cada 6 meses, y valorar si la dicha capacidad se ve disminuida con el tiempo. Por esta razón, con los resultados de esta prueba de memoria no se puede elaborar una conclusión.

Con los resultados obtenidos con la exploración neurológica y los test de la función cognitiva, podemos concluir que Yeti presenta un diagnóstico de síndrome de disfunción cognitiva moderado, pero sin alteración de la memoria.

Se añade melatonina, de modo que el tratamiento actual es:

- ♣ **Trazadona 100 mg.** Un comprimido cada 12 horas vía oral.
- ♣ **Melatonin gotas (Melatonina pura) 1 mg/mL.** Administrar 5 mL por vía oral una vez al día por la noche.
- ♣ **Trocoxil 75 mg.** Un comprimido una vez al mes (para el tratamiento de la artrosis).

Se realiza una analítica sanguínea para comprobar si la paciente presenta alguna causa orgánica subyacente. No se observa ninguna alteración y los resultados del perfil bioquímico son los siguientes:

Descripción	Valor	Rango de referencia
ALKP (U/L)	40 U/L	23-212
CREA (mg/dL)	0,7 mg/dL	0.5-1.8
BUN (mg/dL)	17 mg/dL	7-27
BUN/CREA ( )	24	<indefinido para esta especie>
PHOS (mg/dL)	5,6 mg/dL	2.5-6.8
CA (mg/dL)	10,0 mg/dL	7.9-12.0
TP (g/dL)	6,9 g/dL	5.2-8.2
ALB (g/dL)	3,6 g/dL	2.2-3.9
GLOB (g/dL)	3,3 g/dL	2.5-4.5
GLU (mg/dL)	97 mg/dL	70-143
ALT (U/L)	76 U/L	10-125
Osm Calc (mmol/kg)	300 mmol/kg	<indefinido para esta especie>
GGT (U/L)	0 U/L	0-11
TBIL (mg/dL)	0,1 mg/dL	0.0-0.9
CHOL (mg/dL)	211 mg/dL	110-320
TRIG (mg/dL)	85 mg/dL	10-100
Na (mmol/L)	150 mmol/L	144-160
K (mmol/L)	5,1 mmol/L	3.5-5.8
Na/K ( )	29	<indefinido para esta especie>
Cl (mmol/L)	116 mmol/L	109-122
ALB/GLOB ( )	1,1	<indefinido para esta especie>

Para confirmar la enfermedad se recomienda realizar una resonancia magnética donde podríamos observar atrofia generalizada de la corteza cerebral, un índice de adhesión intertalámica menor de 5 mm, agrandamiento de los ventrículos, dilatación de las circunvoluciones, leucoaraiosis y/o microhemorragias. En el caso de que el propietario/a no esté

dispuesta a realizar la resonancia se podría analizar los niveles de  $\beta$ -amiloide<sub>42</sub> en plasma y en LCR (si es posible).

Respecto al tratamiento, se recomienda añadir uno de los siguientes medicamentos:

- **Clorhidrato de Seleginina**, para disminuir los niveles de los radicales libres, proporcionar un efecto neuroprotector a las neuronas dopaminérgicas, colinérgicas y noradrenérgicas.

Plurimen 5 mg, tres comprimidos cada 24 horas.

- **Propentofilina**, para aumentar el aporte de oxígeno al SNC sin aumentar la demanda de glucosa.

Karsivan 100 mg, un comprimido cada 24h.

Además, se recomienda plantear al propietario/a la opción de acudir a un centro especializado en rehabilitación-fisioterapia, debido a sus elevados beneficios para el SDC y la osteoartritis crónica; así como la utilización de juegos de inteligencia caseros o comerciales como puzzles, para favorecer la estimulación mental y retrasar la pérdida de memoria y del aprendizaje.

## ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO

Se ha realizado una encuesta a través de una plataforma digital, mediante la utilización del formulario Canine Dementia Scales (CADES) en perros mayores de 9 años. Se ha obtenido una muestra de 44 perros, de los cuales un 84'09 % de la población encuestada presentaron signos compatibles con el SDC. Dentro de este casi 90%, el 56'75% presentó un estado leve, el 27'02% un estado moderado y el 16'23% un estado avanzado, alcanzando puntuaciones de hasta 75 puntos. Estos datos demostraron que aunque la prevalencia de la enfermedad en la consulta veterinaria es muy baja, la incidencia en la población canina es muy alta, lo cual evidenció que el SDC está subdiagnosticado y es responsabilidad de los veterinarios/as informar de los síntomas más frecuentes para que puedan detectarlo.

Aunque hay estudios (Azkona et al., 2009) que muestran una mayor incidencia de SDC en las hembras, en este estudio no se vieron diferencias entre sexos. Por otra parte, no se observaron grandes diferencias respecto al tamaño de la raza, como apoyan algunos estudios (Azkona et al., 2009). Estos datos podrían estar sesgados por el pequeño tamaño de muestra, y por tanto, se

requieren estudios a mayor escala. También se observó la asociación de problemas oculares con el SDC, en varios casos.

Más de un 50% de la población encuestada presentaba hiperapego y dependencia hacia el propietario por parte de su mascota, incrementándose la incidencia en las fases leve-moderadas. Esto es debido posiblemente a que en las fases más severas aumenta la dificultad para reconocer a las personas de la familia, desapareciendo el hiperapego. Por otro lado, el 13'5% de la población encuestada presentó conductas estereotipadas como la pica o mayor demanda de premios. Estas estereotipias aparecieron especialmente en estatus moderados (60%).

El 70'27% de la población muestral presentó una disminución de la actividad física, tanto en las fases leves como en las avanzadas. Es necesario realizar un examen físico y ortopédico de dichos pacientes para comprobar que esta disminución no se debe a una consecuencia de una artrosis, una enfermedad muy frecuente en animales geriátricos. Ya que, aunque solo se vio una correlación positiva entre la artrosis y la disminución de la actividad física en un 8'1%, es muy probable que un alto porcentaje de la muestra tenga una artrosis no diagnosticada.

Este estudio evidenció que los dominios que se ven más afectados en las fases leves son el ciclo sueño vigilia y la interacción social. Y en las fases más avanzadas aparecen las alteraciones en la orientación espacial, siendo la eliminación inadecuada el último dominio en verse afectado.

Nombre	Edad	Orientación espacial	Interacción social	Ciclo sueño vigilia	Eliminación inadecuada	Puntuación total
Oddy	9 años	0	0	0	0	0
Dante	9 años	0	0	0	0	0
Diva	9 años	4	7	6	2	19
Eros	9 años	0	0	4	2	6
Castor	9 años	0	4	6	0	10
Xut	9 años	0	0	0	0	0
Rustic	9 años	0	9	6	0	15
Brat	9 años	0	0	0	0	0
Pancho	9 años	0	5	6	0	11
Bimba	9'5 años	6	11	14	2	33
Dan	9'5 años	3	5	10	11	29
Duna	10 años	0	0	4	5	9
Blade	10 años	2	2	6	0	10
Yuma	10 años	0	8	4	0	12
Goriz	10 años	6	9	8	12	35
Rubi	10 años	5	7	4	2	18
Laika	10 años	0	20	4	0	24
Manchitas	10 años	5	17	4	0	26
Baxter	10 años	0	12	6	0	18
Xena	10 años	0	16	12	13	41
Tro	11 años	2	9	0	5	16
Tornat	11 años	2	16	6	2	26
Ibra	11 años	2	0	0	14	16
Pipo	11 años	2	0	10	0	12
Ken	11 años	0	7	2	2	11
Niebla	12 años	0	0	8	2	10
Sam	12 años	2	14	6	0	22
Pluto	12 años	0	0	4	0	4
Maggie	12 años	2	5	4	0	11
Minie	12 años	5	14	6	6	31
Ayla	12 años	4	2	3	0	9
Jarko	12 años	0	9	4	0	13
Fiona	12 años	25	22	4	24	75
Floc	13 años	0	0	0	0	0
Blanca	13 años	18	13	4	16	51
Nala	13 años	9	9	6	0	24
Tor	13 años	0	6	6	8	20
Rayo	14 años	0	2	14	5	21
Alma	14 años	4	12	0	0	16
Kira	14 años	11	11	18	2	42
Nasky	15 años	11	18	20	5	54
Roc	15 años	0	6	20	8	34
Scotex	16 años	15	9	12	12	48
Galatea	17 años	18	14	20	6	58

**Tabla 1.** Población encuestada y su puntuación en cada dominio del CADES y total. Se plasman los siguientes niveles: envejecimiento normal (blanco), SDC leve (verde), SDC moderado (amarillo) y SDC severo (naranja).

## CONCLUSIONES

**Conclusión 1.** El síndrome de disfunción cognitiva es un proceso altamente prevalente en el perro y todavía con muchos aspectos desconocidos que requieren una mayor investigación, habiendo sido además reconocida como un buen modelo de estudio de la enfermedad de Alzheimer en humana.

**Conclusión 2.** Aunque hay estudios que demuestran que puede aparecer a partir de los 8 años, en un sentido práctico, se presenta sobre todo en pacientes mayores de 12 años.

**Conclusión 3.** Aunque los signos clínicos más habituales son las alteraciones de comportamiento, en los estados más severos aparecen signos neurológicos como crisis epilépticas, síndrome vestibular central o alteraciones motoras (circling, temblores, etc).

**Conclusión 4.** Es recomendable incluir en los planes geriátricos la realización de la “Canine Dementia Scale (CADES)”, ya que permite detectar con anterioridad el posible desarrollo de SDC.

**Conclusión 5.** Dentro de los signos comportamentales, los dominios más afectados en las fases leves son el ciclo sueño vigilia y la interacción social.

**Conclusión 6.** El diagnóstico in vivo del SDC se realiza habitualmente a través de la valoración de signos etológicos mediante cuestionarios; sin embargo, estos cuestionarios requieren pruebas complementarias entre las que hay que destacar la resonancia magnética como la prueba que puede apoyar de forma más fiable al diagnóstico.

**Conclusión 7.** Las diferentes técnicas de rehabilitación y fisioterapia han demostrado ser muy eficaces en la mejora de los signos clínicos del SDC, y por tanto, es recomendable su uso en el tratamiento de la enfermedad.

## CONCLUSIONS

**Conclusion 1.** The cognitive dysfunction syndrome is a process with a high level of prevalence in dogs, and still there are many unknown aspects, that they need further studies. Moreover, CDS has been recognized as a good study model of Alzheimer’s disease.

**Conclusion 2.** Although there are medical studies, where is demonstrated that CDS can appears in canines with 8 years old or older, actually in practice is very different, because could be identified above all in patients older than 12 years old.

**Conclusion 3.** Although the most common signs are behavioural disturbance, neurological signs such as epileptic seizures, central vestibular syndrome or motor disorders (circling, tremors...) in several status.

**Conclusion 4.** It's highly recommended the incorporation of the "Canine Dementia Scale" (CADES) into the geriatric plans because will help to detect in advance the SDC presence.

**Conclusion 5.** Among the behavioural signs, sleep-wake cycle and social interaction are the most affected in mild stage.

**Conclusion 6.** The best in vivo diagnosis of CDS is the evaluation of ethological signs using questionnaires; however, these need complementary tests, among which magnetic resonance stand out as the test that can reliably support the diagnosis.

**Conclusion 7.** The different rehabilitation and physiotherapy techniques have demonstrated their efficacy on clinical signs of SDC, and therefore its use is recommended in the treatment of the disease.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Azkona, G., García-Belenguer, S., Chacón, G., Rosado, B., León, M., Palacio, J. (2009). "Prevalence and risk factors of behavioural changes associated with age-related cognitive impairment in geriatric dogs". *Journal of Small Animal Practice* 50, 87-91.
2. Mood, M.A., Rafie, S.M., Masouleh, M.N., Aldavood, S.J. (2018). "Prevalence and risk factors of "cognitive dysfunction syndrome" in geriatric dogs in Tehran". *Journal of Veterinary Behavior* 26, 61-63.
3. Golini, L., Colangeli, R., Tranquillo, V., Mariscoli, M. (2009). "Association between neurologic and cognitive dysfunction signs in simple of aging dogs". *Journal of Veterinary Behavior* 4, 25-30.
4. Mihevc, S., Majdic, G. (2017). "Canine Cognitive Dysfunction and Alzheimer's Disease – Two Facets of the Same Disease?". *Frontiers in Neuroscience* 13:604.



5. Ozawa, M., Chambers, J.K., Uchida, K., Nakayama, H. (2016). "The Relation between canine cognitive dysfunction and age-related brain lesions". *Journal Veterinary Medical Science* 78 (6), 997-1006.
6. Pugliese, M., Gangitano, C., Ceccariglia, S., Carrasco, J.L., Del Fà, A. Rodríguez, M.J., et al (2007). "Canine cognitive dysfunction and the cerebellum: Acetylcholinesterase reduction, neuronal and glial changes". *Journal Brain Research* 1139, 85-94.
7. Dewey, C.W., Davies, E.S., Xie, H., Wakshlag, J.J., (2019). "Canine Cognitive Dysfunction: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment". *Veterinary Clinics of North America* 49, 477-499.
8. Ozawa, M., Inoue, M., Uchida, K., Chambers, J.K., Takeuch, Y., Nakayama, H., (2019). "Running head: Physical signs of canine cognitive dysfunction". *The Journal of Veterinary Medical Science* 81(12), pp. 1829-1834.
9. González, A., Rosado, B., Pesini, P., García-Belenguer, S., Palacio, J., Villegas, A., et al (2016). "Síndrome de disfunción cognitiva". *Clinetovet, revista clínica de etología veterinaria*.
10. Vossel, K.A., Tartaglia, M.C., Nygaard, H.B., Zeman, A.Z., Miller, B.L. (2017). "Epileptic activity in Alzheimer's disease: causes and clinical relevance". *The Lancet Neurology* 16(4), 311-322.
11. Madari, A., Farbakova, J., Katina, S., Smolek, T., Novak, P., Weissova, T., et al (2015). "Assessment of severity and progression of canine cognitive dysfunction syndrome using the CANine DEmentia Scale (CADES)". *Applied Animal Behaviour Science* 171, 138-145.
12. Morales, C., Montoliu, P. (2012). *Neurología canina y felina*. Barcelona: Multimèdica Ediciones Veterinarias 2012.
13. González, A., Rosado, B., Pesini, P., García-Belenguer, S., Palacio, J., Villegas, A., et al (2013). "Effect of age and severity of cognitive dysfunction on two simple tasks in pet dogs". *The Veterinary Journal* 198, 176-181.
14. Winter, J., Packer, R.M.A., Volk, H.A. (2018). "Preliminary assessment of cognitive impairments in canine idiopathic epilepsy". *Veterinary Record* 182 (22): 633.
15. Kerwin, S.C., Levine, J.M., Budke, J.F., Griffin, J.F., 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". *Journal of Veterinary Internal Medicine* 31:1140-1148.
16. García-Belenguer, S., Rosado, B., González, A., Palacio, J., Luño, I., Valero, O., Villegas, A., et al (2019). *Guía Servet de manejo clínico Síndrome de disfunción cognitiva*. Zaragoza: Grupo Asís Biomedica SL 2019.

17. Benedetti, R., Marchegiani, A., Tambella, A.M., Fruganti, A., Serri, E., Malfatti, A., et al (2019). "Effects of chronic supplementation of homotaurine on cognitive processes and spatial cognition in aged dogs: Preliminary results". *Journal of Veterinary Behavior* 33: 90-95.
18. Osella, M.C., Giovanni, R., Badino, P., Bergamasco, L., Miolo, A. (2008). "Phosphatidylserine (PS) as a potential nutraceutical for canine brain aging: A review". *Journal of Veterinary Behavior. Clinical Applications and Research* 3: 41-51.
19. Prankel, S. (2008). "Hydrotherapy in practice". *Companion animal practice* 30, 272-277.
20. Frank, L.R., Roynard, P.F.P. (2018). "Veterinary Neurologic Rehabilitation: The Rationale for a Comprehensive Approach". *Topics in Companion Animal Medicine* 33, 49-57.
21. Satalangka, C., Wattanathorn, J., Muchimapura, S., Thukham-mee, W., Wannanon, P., Tong-un, T. (2013). "Laser Acupuncture Improves Memory Impairment in an Animal Model of Alzheimer's Disease". *Journal of Acupuncture and Meridian Studies* 6(5):247-251.
22. Formenton, M.R., Pereira, M.A.A., Fantoni, A.T., (2017). "Small Animal Massage Therapy: A Brief Review and Relevant Observations". *Topics in Companion Animal Medicine* 32, 139-145.
23. Gaynor, J.S., Hagberg, S., Gurfein, B.T., (2018). "Veterinary applications of pulsed electromagnetic field therapy". *Research in Veterinary Science* 119, 1-8.
24. Walls, L.J., Range, F., Kubinyi, E., Chapagain, D., Serra, J., Huber, L., (2017). "Utilising dog-computer interactions to provide mental stimulation in dogs especially during ageing". *Europe PubMed Central* 1.
25. Bosch, M.N., Pugliese, M., Andrade, C., Gimeno-Bayón, J., Mahy, N., Rodríguez, M.J., (2015). "A $\beta$  immunotherapy reduces amyloid plaques and astroglial reaction in aged domestic dogs". *Neurodegener Dis* 2015; 15:24-37.
26. Davis, P.R., Giannini, G., Rudolph, K., Calloway, N., Royer, C.M., Beckett, T.L., et al (2018). "A $\beta$  Vaccination in Combination with Behavioral Enrichment in Aged Beagles: Effects on Cognition, A $\beta$  and Microhemorrhages". *Neurobiology Aging* 49:86-99.
27. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2018. *CIMAvet-Centro de información de medicamentos para veterinaria*. [En línea]. Disponible en: <https://cimavet.aemps.es/cimavet/publico/home.html> [Último acceso: 15 mayo 2020].