

Tratamiento con nicergolina de dos casos de disfunción cognitiva en perros geriátricos

Dos perros con signos de disfunción cognitiva fueron tratados con nicergolina. El objetivo era poder mejorar el aporte sanguíneo al cerebro y retrasar los efectos propios del síndrome. En ambos casos se observó una mejora ostensible de su conducta. La nicergolina puede ser útil en el tratamiento sintomático del síndrome.

Palabras clave: Disfunción Cognitiva, nicergolina, perro, geriatría.
Clin. Vet. Peq. Anim., 25(1): 11-15, 2005

G. Azkona¹, S. García-Belenguer¹, A. Unzueta¹, G. Chacón¹, B. Rosado¹, M. León², J. Palacio²

(1) Dpto. Patología Animal.
Facultad de Veterinaria.
C/ Miguel Servet, 177
50013 Zaragoza

(2) Dpto. Medicina y Cirugía
Animal. Facultad de Ciencias
Experimentales y de la Salud.
Universidad Cardenal Herrera
(Valencia).



Introducción

En el envejecimiento canino se observan alteraciones del comportamiento, normales o patológicas, que pueden llegar a afectar a la cognición.

El síndrome de disfunción cognitiva (D.C.) es un desorden neurodegenerativo relacionado con la edad, resultado de un declive de las funciones del cerebro¹, que afecta a la capacidad cognitiva de perros mayores de 8 años.

La neuropatología del cerebro de los perros de edad avanzada es similar a la observada en el cerebro de seres humanos de edad geriátrica y en individuos con enfermedad de Alzheimer²⁻⁴.

En los cerebros de perros de edad avanzada se observan procesos inflamatorios, retracción de las circunvoluciones de la corteza, ensanchamiento de las fisuras con aumento ventricular y fibrosis meníngea⁵. También aparecen placas seniles difusas positivas de beta-amiloide localizadas en la corteza cerebral y el hipocampo⁵, demostrándose una asociación significativa entre disfunción comportamental y extensión del depósito de beta-amiloide⁶⁻⁸. Pero el depósito de beta-amiloide no sólo se produce en el parénquima cerebral, también se ha observado en las paredes de los vasos sanguíneos de perros de edad avanzada, produciendo una menor perfusión sanguínea a nivel neuronal, lo que acelera la muerte de neuronas^{5,9}.

El estrés oxidativo interviene en la degeneración neuronal^{10,11}, ya que la oxidación de proteínas, lípidos y DNA/RNA, contribuye al desarrollo de disfunciones neuronales en los cerebros de individuos geriátricos^{12,13}, en los cuales, se observa una disminución significativa de enzimas antioxidantes¹⁴.

En cuanto a las alteraciones neuroquímicas, se ha observado que el contenido en dopamina y la síntesis de catecolaminas están disminuidos¹⁵, mientras que se encuentra aumentada la concentración de la enzima MAOB en el cerebro¹⁶. Por otra parte, está reducida la concentración del enzima acetilcolinesterasa en corteza e hipocampo, así como la cantidad de receptores colinérgicos en todo el cerebro de animales viejos. Estas reducciones dan lugar a una menor capacidad de aprendizaje y memoria¹⁷.

El diagnóstico clínico presuntivo de la D.C. en el perro, se basa en las alteraciones del comportamiento que afectan principalmente a cuatro categorías de la conducta: el ciclo sueño/vigilia, la interacción social, los hábitos higiénicos y los signos de desorientación^{4,18}. Una vez estudiado el caso, se clasifica de leve (una categoría afectada), moderado (dos categorías afectadas) o grave (tres o las cuatro categorías afectadas), en función del grado de afección del síndrome. En todo caso, es necesario descartar cualquier enfermedad orgánica que pueda cursar con alteraciones en el comportamiento mediante las pruebas necesarias.

La D.C. es una patología que se trata con terapia farmacológica, aunque también será de ayuda alimentar al animal con una dieta rica en antioxidantes, para retrasar los efectos del envejeci-

miento¹⁹, y proporcionarle una vida rutinaria y predecible, con el fin de disminuir la ansiedad producida por el síndrome¹.

Casos clínicos

Caso nº 1

Perra mestiza de 31 kg de peso, 11 años de edad y esterilizada por padecer una piometra hace 3 años (Fig. 1). En una revisión anual, los dueños se mostraron preocupados por la poca actividad de la perra. Lo atribuían a la edad ya que fue disminuyendo según ésta aumentaba, siendo más acusada después de la ovariectomía. Pero lo que les extrañaba no era que se pasara el día echada en su rincón, sino el hecho de que no saliese a saludarles, no les pidiera atención y que se mostrara más aislada. La perra estaba correctamente vacunada y desparasitada. Su alimentación era pienso de mantenimiento adecuado para su edad, sin características específicas antioxidantes. En la exploración general y en la auscultación cardíaca no se observó ninguna alteración. En la exploración neurológica, no se apreció nada reseñable. Se hizo especial hincapié en la evaluación de la audición y la visión, ya que en muchos casos la alteración de alguno de estos sentidos hace que los animales se muestren aislados. Para la valoración de estos sentidos, se realizó una exploración otoscópica y oftalmológica respectivamente, además de la observación de la respuesta del animal a ruidos y obstáculos. En la analítica sanguínea (Tabla 1) no hubo ningún parámetro alterado de forma significativa, y era negativa a *Leishmania infantum* y *Dirofilaria immitis*. No se creyó necesaria la realización de radiografías de los miembros al no observarse alteración en el movimiento, descartando así cualquier posible alteración musculoesquelética que pudiese dificultar la normal marcha de la perra. Descartada cualquier patología orgánica, se pensó en una patología de comportamiento, al tratarse más de un problema de aislamiento social que de una falta de actividad física. Se diagnosticó un síndrome de D.C. de grado leve por presentar alterada sólo una categoría del síndrome, concretamente la de interacción social. La perra fue tratada con nicergolina a una dosis de 0,5 mg/kg/día p.o. en una única toma matutina durante 30 días. Tras este periodo, al no observarse mejoría alguna por parte de los propietarios, se



Figura 1. Perra mestiza de 11 años diagnosticada de D.C. leve.



Figura 2. Perro mestizo de 12 años diagnosticado de D.C. moderada.

decidió prolongar el tratamiento a la misma dosis durante otros 30 días, durante los cuales comenzaron a observar a la perra más activa, más juguetona y más efusiva en la interacción con los dueños. Durante el tratamiento no se realizó ningún cambio en la dieta para evitar cualquier efecto sobre la conducta.

HEMATOLOGIA		Valor normal
Glóbulos rojos (x10 ⁶ /mm ³)	7,38	5,5 - 8,5
Hemoglobina (g/dl)	17,8	12,0 - 18,0
Hematocrito (%)	49,7	37,0 - 55,0
V.C.M. (fl)	67,3	60,0 - 72,0
C.M.H.C. (g/dl)	35,8	31,0 - 37,0
Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	406	175 - 500
Glóbulos blancos (x10 ³ /mm ³)	6,4	5,5 - 16,9
Neutrófilos (%)	59	60 - 80
Linfocitos (%)	33	20 - 40
Eosinófilos (%)	5	2 - 5
Monocitos (%)	3	1 - 4
Basófilos (%)	0	0 - 1
BIOQUÍMICA		Valor normal
Glucosa (mg/dl)	85	60 - 110
Colesterol (mg/dl)	272	135 - 270
B.U.N. (mg/dl)	17	7 - 25
Creatinina (mg/dl)	1,2	0,3 - 1,5
Proteínas séricas Totales (g/dl)	7,0	5,4 - 8,2
Calcio (mg/dl)	10,4	8,6 - 11,8
Fósforo (mg/dl)	4,8	2,9 - 6,6
GOT/AST (U/l)	22	23 - 66
GPT/ALT (U/l)	40	10 - 118
Fosfatasa alcalina (U/l)	150	20 - 150

Los resultados fuera de rango aparecen en negrita.

Tabla 1. Resultados del análisis sanguíneo realizado al caso 1.

Caso nº 2

Perro mestizo de 8,4 kg de peso, 12 años de edad y entero (Fig. 2). En este segundo caso, los dueños estaban preocupados porque desde hacía unos meses su perro había comenzado a orinarse en casa, y esta conducta iba incrementándose en frecuencia con el paso del tiempo, de manera que prácticamente todos los días se orinaba alguna vez. Profundizando en la anamnesis, supimos que se mostraba desorientado, que se quedaba arrinconado en las esquinas sin

saber muy bien a donde ir y que en ocasiones permanecía en una zona inadecuada de salida. Igualmente se mostraba menos activo durante el día y sus periodos de siesta eran más largos que antes. El perro estaba correctamente vacunado y desparasitado. Su alimentación era pienso de mantenimiento adecuado para su edad, sin características específicas antioxidantes. No se observó ningún tipo de alteración en la exploración médica ni en la neurológica. Al no observarse ningún déficit neurológico, no se creyó imprescindible la aplicación de resonancia magnética, teniendo en cuenta además, que es una prueba cara que no estaban dispuestos a asumir los propietarios y que suponía el desplazamiento del animal a 300 km de su lugar de residencia. Se revisó especialmente, igual que en el caso anterior, el oído y la vista. En cuanto a la analítica sanguínea (Tabla 2) no se encontró nada destacable. Era negativo a *Leishmania infantum* y *Dirofilaria immitis*. El análisis de orina no evidenció ninguna alteración. En el sistema musculoesquelético no se encontró patología compatible con alteraciones locomotoras que limitaran la movilidad del animal e hicieran que se mostrase menos activo. En vista de la historia clínica, y a falta de indicios de padecer una patología orgánica, se pensó en una patología de comportamiento que cursaba con pérdida de hábitos higiénicos y signos de desorientación. De esta manera, se diagnosticó en el perro un síndrome de D.C. de grado moderado, por presentar alteraciones en dos categorías de conducta. La pérdida de los hábitos higiénicos, puede que ocurra por un fracaso en la asociación entre el lugar adecuado y la conducta de eliminación o por los signos de desorientación que padece el animal. Se trató al animal con nicergolina a una dosis de 0,5 mg/kg/día p.o. en una única toma matutina durante 30 días. Tras el tratamiento, presentó una mejoría ostensible en el comportamiento, valorada de manera muy positiva por los dueños. El perro se mostraba más activo, ya no pasaba tanto tiempo en su lugar de descanso y no le observaban tan desorientado. La conducta de eliminación inadecuada no había cesado totalmente, pero sí había disminuido en frecuencia, habiéndose orinado en casa una sola vez en la última semana de tratamiento. Durante el tratamiento no se realizó ningún cambio en la dieta para evitar cualquier efecto sobre la conducta.

Discusión

El diagnóstico clínico presuntivo de la D.C. en el perro, se obtiene descartando todas las posibles causas orgánicas o comportamentales, aunque el diagnóstico definitivo sólo se obtiene una vez realizada la necropsia y confirmada la presencia de depósitos de beta-amiloide en el parénquima cerebral⁵⁻⁸. Con los medios que disponemos en la clínica diaria, cuando diagnosticamos a un perro con signos de D.C., no sabemos exactamente si es a causa de los depósitos de beta-amiloide en el parénquima o debido a un desorden cerebrovascular que curse únicamente con cambios en la conducta.

El tratamiento de la D.C. debe dirigirse a la minimización de los signos clínicos asociados y a frenar la pérdida de cognición. Como se ha mencionado anteriormente, una die-

HEMATOLOGIA		Valor normal
Glóbulos rojos (x10 ⁶ /mm ³)	6,95	5,5 - 8,5
Hemoglobina (g/dl)	17,8	12,0 - 18,0
Hematocrito (%)	40,8	37,0 - 55,0
V.C.M. (fl)	58,7	60,0 - 72,0
C.M.H.C. (g/dl)	36,6	31,0 - 37,0
Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	374	175 - 500
Glóbulos blancos (x10 ³ /mm ³)	9,3	5,5 - 16,9
Neutrófilos (%)	75	60 - 80
Linfocitos (%)	19	20 - 40
Eosinófilos (%)	2	2 - 5
Monocitos (%)	4	1 - 4
Basófilos (%)	0	0 - 1
BIOQUÍMICA		Valor normal
Glucosa (mg/dl)	83	60 - 110
Colesterol (mg/dl)	225	135 - 270
B.U.N. (mg/dl)	20	7 - 25
Creatinina (mg/dl)	1,5	0,3 - 1,5
Proteínas séricas totales (g/dl)	7,6	5,4 - 8,2
Calcio (mg/dl)	9,1	8,6 - 11,8
Fósforo (mg/dl)	4,3	2,9 - 6,6
GOT/AST (U/l)	25	23 - 66
GPT/ALT (U/l)	72	10 - 118
Fosfatasa alcalina (U/l)	73	20 - 150

Los resultados fuera de rango aparecen en negrita.

Tabla 2. Resultados del análisis sanguíneo realizado al caso 2.

ta rica en antioxidantes con el fin de retrasar el proceso de degeneración neuronal¹⁹ y una vida rutinaria y predecible¹, son de gran ayuda, pero la terapia farmacológica es necesaria en el tratamiento del síndrome. Se han propuesto varios fármacos, con diferentes acciones, para su uso en el tratamiento del síndrome. Por ejemplo, el uso de la clomipramina, antidepresivo tricíclico, permite reducir la ansiedad asociada al síndrome¹. La selegilina, inhibidor selectivo de la MAOB, mitiga la progresión del síndrome al reducir la depleción de la dopamina, entre otras acciones^{1,4}. Como posibles inconvenientes, destacar que la clomipramina no retrasa la progresión del síndrome, y que los efectos de la selegilina comienzan a verse transcurridos de 4 a 6 semanas tras el comienzo del tratamiento y se requieren tratamientos de larga duración. Esto mismo sucede con la nicergolina, aunque ésta parece ser eficaz alternando periodos de 4 semanas de trata-

miento y otras 4 semanas de descanso.

En estos dos casos se optó por el uso de la nicergolina, un fármaco con acción vasodilatadora y antiagregante plaquetaria. Tanto la propentofilina, perteneciente al grupo de las xantinas, como la nicergolina, derivado ergolínic antagonista alfa-adrenérgico, inhiben la agregación plaquetaria²⁰⁻²² y aumentan la capacidad de deformación de los eritrocitos^{20,22}, permitiendo con ello un flujo sanguíneo más regular y eficaz en todo el organismo, lo que disminuye la probabilidad de padecer un infarto cerebral. Pero la nicergolina ejerce un efecto vasodilatador directo sobre el cerebro²³, acción no ejercida por la propentofilina²⁰. Además, la nicergolina revierte los efectos vasoconstrictores producidos por las catecolaminas en estados de isquemia²³. Al mejorar el flujo sanguíneo en el cerebro se aumenta la absorción y la utilización de la glucosa y el oxígeno por las neuronas. Por otro lado, la nicergolina mejora el metabolismo celular, al incrementar la biosíntesis de proteínas y ácidos nucleicos, y la actividad de la enzima citocromo oxidasa cerebral²⁴⁻²⁶. También incrementa la funcionalidad del enzima acetilcolinotransferasa, enzima responsable de la síntesis de la acetilcolina, y la densidad de los receptores muscarínicos en neuronas del sistema colinérgico¹⁷. Todos estos efectos previenen la disminución de las funciones cognitivas relacionadas con la edad.

La mejoría terapéutica de la D.C. tras el tratamiento con nicergolina se produjo en los dos casos descritos. El éxito terapéutico de la nicergolina en el tratamiento de la D.C. se halla en torno al 75-82% según autores^{27,28} no habiéndose descrito efectos secundarios derivados de su utilización.

La duración del tratamiento recomendada de forma generalizada es de 30 días, ya que hay estudios²⁷ que indican que el efecto del tratamiento se mantiene al menos 30 días más después de su administración durante un mes, siendo recomendable retomarlo pasado este tiempo, ya que desaparecerían sus efectos. Por ello, en los dos casos que se han presentado se recomendó mantener el tratamiento en periodos de 30 días en meses alternos.

Finalmente, podemos concluir que en el tratamiento sintomático del síndrome de D.C., el uso de la nicergolina puede ser una herramienta útil en cuanto al retraso a corto plazo de los síntomas propios del síndrome. Sin embargo, no se puede olvidar que el síndrome es un proceso degenerativo crónico, con lo que habría que valorar sus efectos a largo plazo. A pesar de todo, el hecho de que los animales se muestren más activos durante el tratamiento y disminuyan ciertas conductas propias del síndrome, proporciona un aumento de su calidad de vida y de la de sus propietarios.

Title**Nicergoline treatment of two cases with cognitive dysfunction in geriatric dogs****Summary**

Two dogs with signs of cognitive dysfunction were treated with a cerebral vasodilator (nicergoline). The aim was to improve the cerebral blood flow and delay the effects of the syndrome. The behavioural changes associated with cognitive dysfunction are: changes in sleep/wake cycles, changes in social interaction, breakdown in house training and disorientation. After the treatment with nicergoline the dogs improve their behaviour. Although the syndrome is degenerative and chronic, the use of nicergoline can be useful in the treatment of cognitive dysfunction in a short period of time.

Key words: Cognitive Dysfunction, nicergoline, dog, geriatrics.

Bibliografía

1. Heath S: Behaviour problems in the geriatric pet. En: Horwitz DF, Mills DS, Heath S: *BSAVA Manual of Canine and Feline Behavioural*, Gloucester, 2002; 109-118.
2. Ruehl WW, Bruyette DS, DePaoli, A et al.: Canine cognitive dysfunction as a model for human age-related cognitive decline, dementia and Alzheimer's disease: clinical presentation, cognitive testing, pathology and response to l-deprenyl therapy. *Progress in Brain Research* 1995; 106: 217-225.
3. Cumming BJ, Head E, Ruehl WW, Milgram NW, Cotman CW: The canine as an animal model of human aging dementia. *Neurobiology of Aging* 1996; 17(2): 259-268.
4. Head E: Envejecimiento cerebral en perros: Paralelismo con el envejecimiento cerebral en seres humanos y enfermedad de Alzheimer. *Pequeños animales* 2002; 38: 34-47.
5. Borrás D, Ferrer I, Pumarola M: Age-related Changes in the Brain of the Dog. *Vet Pathol* 1999; 36: 202-211.
6. Satou T, Cummings BJ, Head E, et al.: The progression of beta-amyloid deposition in the frontal cortex of the aged canine. *Brain Research* 1997; 774 (1-2): 35-43.
7. Head E, Callaghan H, Muggenburg BA, Cotman CW, Milgram NW: Visual-Discrimination learning Ability and β -Amyloid Accumulation in the Dog. *Neurobiology of Aging* 1998; 19(5): 415-425.
8. Colle MA, Hauw JJ, Crespeau F, et al.: Vascular and parenchymal A β deposition in the aging dog: correlation with behaviour. *Neurobiology of Aging* 2000; 21(5): 695-704.
9. Walker LC: Animals models of cerebral β -amyloid angiopathy. *Brain Research Reviews* 1997; 25: 70-84.
10. Ames BN, Shigenaga MK: Oxidants are a major contributor to aging. *Ann NY Acad Sci* 1992; 663: 85-96.
11. Floyd RA: Antioxidants, oxidative stress, and degenerative neurological disorders. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 222: 236-245.
12. Beal MF: Aging, energy and oxidative stress in neurodegenerative disease. *Ann Neurol* 1995; 38: 357-366.
13. Practico D, Uryu K, Leight S, Trojanowski JQ, Lee VM: Increased lipid peroxidation precedes amyloid plaque formation in an animal model of Alzheimer amyloidosis. *J Neurosci* 2001; 21: 4183-4187.
14. Kiatipattanasakul W, Nakamura S, Kuroki K, Nakayama H, Doi K: Immunohistochemical detection of anti-oxidative stress enzymes in the dog brain. *Neuropathology* 1997; 17: 307-312.
15. Goldman Rakic PS, Brown RM: Regional changes of monoamines in cerebral cortex and subcortical structures in aging rhesus monkeys. *Neuroscience* 1982; 6: 177-187.
16. Heinonen EH, Lammintausta R: A review of the pharmacology of selegiline. *Acta Neurol Scand* 1991; 84(136): 44-59
17. Ogawa N, Asnuma M, Hirata H, et al.: Colinergeric deficits in aged rat brain are corrected with nicergoline. *Arch Gerontol Geriatr* 1993; 16: 103-110.
18. Frank D: La disfunción cognitiva en perros. *Consulta de difusión veterinaria* 2002; 10(91): 71-75.
19. Milgram NW, Head E, Cotman CW, Muggenburg, Zicker SC: Disfunción cognitiva dependiente de la edad en perros: intervención dietética. *Argos* 2002; 42: 44-45.
20. Seiffge D, Katsuyoshi Nagata L: Effects of Propentofyline on the Micromechanical Properties of Red Blood Cells. *Drug Development Research* 1985; 5: 147-155.
21. Migne J: Nicergoline et fonctions plaquettaires. Les alpha-bloquants pharmacologie expérimentale et clinique. *MASSON. Symposium Paris* 1981; 90-98.
22. Nagakawa Y, Akedo Y, Kaku S, Orimo H: Effect of Nicergoline on Platelet Aggregation, Plasma Viscosity an Erythrocyte Deformability in Geriatric Patients with Cerebral Infarction. Preliminary report. *Arzneim Forsch/Drug Res* 1990; 40(II),8: 862-864.
23. Plotkine M, Touchon J: Des troubles de la mémoire à la démence: le rôle nocif de la noradrénaline. *A.I.M.* 1984; 11: 22-24.
24. Nikolov R, Dikova M, Nikolova T, Nerobkova L, Garibova T: Cerebroprotective Effect of Nicergoline and Interference with the Anti-Hypoxic Effect of Prostacyclin. *Meth and Find Exptl Clin Pharmacol* 1987; 9(8): 479-484.
25. Voronina TA, Nerobkova LN, Garibova TL, et al: Effect of Nicergoline on Learning and Memory. *Meth and Find Clin Pharmacol* 1988; 10(7): 431-435.
26. Giardino L, Giuliani A, Battaglia A, et al.: Neuroprotection and aging of the cholinergic system: a role for the ergoline derivative nicergoline (Sermion®). *Neuroscience* 2002; 109(3): 487-497.
27. Postall JM, Van Gool F, Consalvi PJ: Use of Nicergolin in the Ageing Dog. *W.S.A.V.A. XIX World Congress Durban* 1994. 781.
28. Penalligon J. The use of nicergoline in the reversal of behaviour changes due to ageing in dogs: a multi-center clinical field. In: *Proceeding of the 1st International Conference on Veterinary Behavioural Medicine*, ed. DS Mills et al.. UFAW. *Potters Bar* 1997. 37-41.