

Síndrome de disfunción cognitiva en el perro geriátrico

Cognitive dysfunction in geriatric dogs

Á. González-Martínez,¹ B. Rosado,² S. García-Belenguer,² M. Suárez¹

¹Departamento de Ciencias Clínicas Veterinarias, Facultad de Veterinaria de Lugo, Universidad de Santiago de Compostela, 27002 Lugo, España.

²Departamento de Patología Animal, Facultad de Veterinaria, Universidad de Zaragoza, 50013 Zaragoza, España.

Resumen

El Síndrome de disfunción cognitiva es una enfermedad degenerativa, relativamente frecuente en el perro geriátrico, que cursa con una amplia constelación de alteraciones del comportamiento. El diagnóstico precoz, junto con la instauración de un protocolo terapéutico adecuado para cada animal, puede mejorar en gran medida la calidad de vida de estos pacientes así como la relación con sus propietarios.



Palabras clave: Disfunción cognitiva, demencia, envejecimiento canino.
Keywords: Cognitive dysfunction, dementia, canine aging.

Clin. Vet. Peq. Anim., 2012, 32 (3): 159-167

Introducción

Tanto veterinarios como propietarios observan cómo algunos perros desarrollan cambios de comportamiento con la edad, a menudo descritos como “seniles”, para los que no se les encuentra una causa plausible y que no responden a tratamiento. Varios estudios han sugerido que el envejecimiento cognitivo en perros, de forma similar a lo que ocurre con seres humanos, puede ser clasificado como normal o “exitoso”, deterioro cognitivo leve y disfunción cognitiva o demencia.¹ El objetivo de este trabajo es hacer una revisión de la neuropatología, prevalencia, sintomatología y diagnóstico de la enfermedad y, así mismo, expondremos las principales opciones terapéuticas a establecer.

Neuropatología del envejecimiento

Durante el envejecimiento del perro, al igual que ocurre en personas, en el cerebro se observan una serie de cambios: atrofia cortical,² espesamiento y calcificación de las meninges, dilatación de los ventrículos,^{3,4} ampliación de los surcos y retracción de las circunvoluciones, reactividad de la glía^{3,5} y disminución del número de neuronas.⁶⁻⁹ Ruehl y sus colaboradores propusieron el término Síndrome de Disfunción Cognitiva (SDC) para describir el conjunto de cambios conductuales y cognitivos observados en algunos perros durante el envejecimiento.¹⁰ El SDC se asocia en la mayoría de los casos a un trastorno neurodegenerativo, propio de animales de edad avanzada, que se caracteriza por una disfunción cognitiva gradual y que cursa durante un prolongado

periodo de tiempo (18-24 meses o mayor).¹¹⁻¹³

En los individuos que padecen SDC, se observan depósitos de una proteína llamada β -amiloide ($A\beta$), que forman placas neuríticas en el parénquima cerebral^{12,14,15} y depósitos vasculares que se sitúan en la leptomeninge y los vasos sanguíneos.^{12,14-16} Pese a que aún no se conoce de qué manera influye exactamente la acumulación de $A\beta$ en el cerebro de pacientes con SDC, a este péptido se le atribuyen propiedades neurotóxicas que comprometen la función neuronal, provocando degeneración de las sinapsis, muerte neuronal y depleción de neurotransmisores. La extensión de los depósitos de $A\beta$ en el cerebro canino estaría relacionada con el grado de severidad de disfunción cognitiva,^{12-14,17} de forma similar a lo que ocurre en el cerebro de los pacientes con Enfermedad de Alzheimer.^{18,19} El daño oxidativo parece estar también relacionado con el desarrollo de SDC. Diversos estudios llevados a cabo en perros de compañía correlacionan la severidad de los cambios de comportamiento debidos al SDC con un incremento de marcadores de oxidación de lípidos y proteínas.^{15,16}

Prevalencia

La prevalencia y la severidad del SDC se ven incrementadas con la edad del paciente. Las estadísticas nos muestran prevalencias que varían del 14 al 35% de los animales geriátricos.²⁰⁻²³ No obstante, cabe señalar, que hoy por hoy se trata de una patología infradiagnosticada. Así, en una población analizada por Salvin y colabo-

* Contacto: angela.gonzalez.martinez@rai.usc.es

radores (2010),²³ se detectaron un 14% de animales con posible SDC, de los que solo el 1,9% habían sido diagnosticados por un veterinario.

Pese a que las razas de pequeño tamaño son más longevas, algunos estudios muestran que este tipo de razas no parece mostrar una mayor predisposición al padecimiento de SDC que las razas de morfotipo grande o mediano.^{22,23} En relación al sexo, algunos autores han observado que las hembras y perros castrados aparecen significativamente más afectados que los machos y que los perros enteros, respectivamente.²⁰

Sintomatología

Los cambios de comportamiento asociados al SDC suelen englobarse en varias categorías.^{21,24-26}

-Alteración de la interacción social: disminuye el interés por las caricias o el contacto, saludan con menos énfasis, aparecen conflictos sociales o hiperapego, etc.

-Pérdida de memoria y retraso en el aprendizaje: aparecen problemas de eliminación inadecuada, responden peor, o no responden, a órdenes que antes conocían, son incapaces de aprender órdenes nuevas, no reconocen a los propietarios, etc.

-Desorientación: se pierden en lugares conocidos, intentan pasar por el lado equivocado de la puerta, son incapaces de esquivar ciertos obstáculos o se quedan parados delante de ellos.

- Alteraciones del ciclo sueño vigilia: duermen por el día y no descansan por la noche.

-Disminución de la actividad, de la exploración y de la respuesta a estímulos. Por el contrario, también puede aparecer ansiedad o inquietud que se manifiesta de diferentes maneras: descansan menos, están más agitados, muestran ansiedad cuando sus propietarios se van de casa, aumenta la irritabilidad, la locomoción o las vocalizaciones, aparecen comportamientos estereotipados o conductas destructivas, etc.

-También se ha descrito una disminución de la conducta de acicalamiento y alteraciones del apetito (aumento o disminución). Se ha sugerido, que al igual que en el caso de personas con patologías neurodegenerativas, los perros con SDC podrían presentar anosmia.^{19,27-30}

Diagnóstico diferencial

Dado que en la actualidad el diagnóstico de SDC en el perro se realiza por exclusión, el diagnóstico diferencial de esta enfermedad es muy extenso. Cualquier condición dolorosa o incómoda (por ejemplo, la artrosis o la enfermedad periodontal) puede dar lugar a aumento de la irritabilidad o del miedo del animal al ser manejado. Si la movilidad se ve afectada, la mascota puede llegar a ser agresiva o puede tener más dificultades para acceder a su área de eliminación. Asimismo, el fallo de distintos órganos, la presencia de tumores, enfermedades degenerativas, enfermedades autoinmunes, endocrinopatías y la disminución de la percepción sensorial, son comunes en el envejecimiento, y pueden tener grandes efectos sobre el comportamiento. Así, por ejemplo, en

perros hipotiroideos se puede observar letargo o incluso agresión,³¹ mientras que los perros con Enfermedad de Cushing pueden presentar alteración del ciclo sueño-vigilia, eliminación inadecuada, jadeos y polifagia.³² Finalmente, cualquier enfermedad del sistema nervioso central (por ejemplo, neoplasias) o en el sistema circulatorio (por ejemplo, anemia o hipertensión), también puede afectar al comportamiento.²⁴ Por todo ello, ante un paciente en consulta con un posible SDC, deberemos llevar a cabo las siguientes pruebas para descartar otras posibles causas orgánicas (Tabla 1):

Tabla 1. Pruebas que realizar con un paciente con un posible SDC

- Anamnesis exhaustiva.
- Exploración física y exploración neurológica del animal
- Pruebas laboratoriales: hemograma, perfil bioquímico con medición de hormonas tiroideas, urianálisis, etc.
- Otras pruebas (según la sintomatología): radiografía, ecografía o pruebas de imagen

Además de descartar patologías orgánicas, es necesario diferenciar entre problemas de comportamiento primarios y problemas de comportamiento ligados al SDC. Muchos de los problemas de comportamiento en los perros ancianos son los mismos que en los perros jóvenes, y tienen el mismo origen y tratamiento. Así pues, es importante saber si el problema de comportamiento ya existía cuando el animal era joven, habiéndose hecho solo molesto en este momento para los propietarios (por ejemplo, un perro que siempre fue agresivo con los niños y ahora hay un bebé en la familia). Durante la anamnesis, también preguntaremos por la existencia de cambios en el ambiente (por ejemplo, traslado de casa) y si la aparición del problema de comportamiento está relacionada con tales cambios (por ejemplo, miedo a un elemento determinado). Veamos ahora el diagnóstico diferencial teniendo en cuenta las posibles alteraciones primarias de comportamiento que pueden manifestarse de manera similar a un cuadro de disfunción cognitiva o a otras patologías orgánicas:^{24,33,34}

- **Agresividad:** la aparición de agresividad en el perro anciano, además de relacionarse con problemas clínicos y disfunción cognitiva, puede estar

relacionada con la presencia de fuentes nuevas de conflicto, ansiedad o estrés. Por otro lado, los cambios físicos relacionados con la edad pueden hacer que se alteren las respuestas hacia otras mascotas de la casa en detrimento de una comunicación adecuada.

- **Eliminación inadecuada:** en el caso de que un perro anciano orine en sitios en los que

En perros ancianos las patologías orgánicas y del comportamiento a menudo coexisten

no debe, tenemos que diferenciar entre problemas orgánicos, marcaje (bien sea un comportamiento primario que venga desde joven o que aparece como consecuencia de una situación de estrés), ansiedad por separación, fobias y SDC.

- **Ansiedad y ansiedad por separación:** la aparición de ansiedad es un problema relativamente común en mascotas ancianas y, generalmente, va ligada a una falta de adaptación a cambios en la rutina del propietario. La respuesta del propietario ante estas situaciones puede fomentar más la ansiedad del animal (refuerzo inadvertido de los estados de estrés). Por otra parte, el padecimiento de problemas orgánicos o de SDC puede hacer que el perro busque más la compañía de su propietario y que desarrolle menos tolerancia a permanecer solo.

- **Vocalizaciones excesivas:** son varias las enfermedades orgánicas relacionadas con este problema, entre las que se citan: disfunción sensorial, enfermedades que afectan al sistema nervioso central, enfermedades relacionadas con la edad que pueden contribuir a la aparición de ansiedad y sensibilización a los ruidos, enfermedades que cursan con polifagia (el animal vocaliza para reclamar comida), incontinencia urinaria o fecal, o con dolor. Asimismo, el SDC puede llegar a ser una causa de vocalizaciones excesivas, especialmente si la corteza temporal se ve afectada. Dentro de los problemas comportamentales primarios que cursan con vocalizaciones excesivas encontramos: ansiedad por separación, vocalización en respuesta a estímulos que provocan miedo o estrés, o intentos de despertar al propietario por la noche (ver a continuación). De nuevo, el refuerzo por parte del propietario de las vocalizaciones, puede influir en que el problema se incremente y perpetúe.

- **Inquietud/despertar por la noche:** los animales que muestran este tipo de comportamiento deben ser examinados para descartar problemas orgánicos tales como alteraciones del sistema nervioso central, dolor, enfermedades que cursan con aumento de las eliminaciones, endocrinopatías, disfunciones sensoriales, etc. Por otro lado, la ansiedad por separación puede estar relacionada con estos síntomas en el caso de sacar al animal de la habitación de sus propietarios durante la noche, cuando acostumbraba a dormir con ellos. Finalmente, y como ya se comentó anteriormente, el SDC cursa a menudo con alteraciones del ciclo-sueño vigilia.

- **Conducta destructiva:** este tipo de problema puede adoptar muchas formas. Así, cuando va dirigida a puertas, ventanas y puntos de salida puede estar relacionada con ansiedad por separación, miedo a estímulos externos (fobia a los ruidos) o miedo al confinamiento. Existen otras formas de conducta destructiva, como pica y lamido o masticación de objetos. En este último caso, este tipo de conducta puede asociarse a patologías orgánicas, como alteraciones del sistema nervioso central (especialmente los que afectan a la amígdala), intoxicaciones, rabia, deficiencias nutricionales o alteraciones pancreáticas. La ansiedad y el estrés también son factores que pueden influir en la aparición de pica, así como el refuerzo de este comportamiento por parte del propietario. Finalmente, el SDC también se ha establecido como causa de pica.

- **Conductas compulsivas o estereotipias:** las estereotipias en el perro, a menudo son consecuencia de situaciones de frustración, ansiedad, conflicto o estrés. Sin embargo, las estereotipias también pueden tener causas orgánicas, en especial aquellas que afectan al sistema nervioso central, como neoplasias, enfermedades infecciosas, o encefalopatía hepática o urémica. Asimismo, los problemas dermatológicos pueden conducir a la automutilación y ser confundidos, por ejemplo, con un problema de dermatitis acral por lamido. Las disfunciones sensoriales y el dolor pueden contribuir al aumento de la ansiedad y a la aparición de estereotipias. El SDC también incluye la presencia de estereotipias, como en el caso del caminar estereotipado.

- **Miedos y fobias:** las disfunciones sensoriales, alteraciones en el sistema nervioso central, endocrinopatías y el dolor pueden contribuir en gran medida a la aparición de miedos o fobias en animales geriátricos. Asimismo, la intensidad de los síntomas puede verse incrementada en ausencia del propietario y éste puede reforzar inadvertidamente la conducta. Como en los problemas anteriores, el SDC puede influir en la aparición de miedos.

Pruebas diagnósticas

Cuestionarios

Los cuestionarios son muy útiles para el clínico a la hora de valorar la existencia de signos compatibles con el SDC. Un cuestionario específico puede ser utilizado para ahorrar tiempo en la consulta e identificar problemas que probablemente los dueños no mencionarían a su veterinario, bien porque los consideran irrelevantes o porque los consideran como parte normal del envejecimiento de su mascota.³³

Se han elaborado un gran número de cuestionarios con notables diferencias entre ellos, bien sea por el tipo de preguntas que realizan o por cómo se hace la evaluación final. Resulta interesante destacar que se han hallado correlaciones entre las puntuaciones obtenidas por estos cuestionarios y la extensión de los depósitos de A β en cerebro, los niveles de éste en plasma y otros cambios físicos.^{14,16,35,36}

Tests

Tests cognitivos

Para llevar a cabo este tipo de tests en el ámbito del laboratorio, se utiliza un aparato estandarizado que permite al investigador presentar al sujeto objetos en diferentes localizaciones. Desplazando el objeto correcto, o el objeto en la localización correcta, el animal consigue un premio de comida situado en un pocillo bajo el objeto en cuestión. A través de estos tests neuropsicológicos se ha logrado evaluar la relación entre la edad y la capacidad cognitiva, caracterizar las bases neurobiológicas del SDC y valorar la necesidad de posibles intervenciones terapéuticas.^{17,37,38} Cabe destacar que estos tests han permitido detectar el inicio del declive cognitivo en Beagles

de incluso 6 años de edad, mientras que el diagnóstico en la clínica suele llevarse a cabo a los 11 de edad o más.²⁴ Sin embargo, dada su complejidad y necesidad de entrenamiento previo, estas pruebas son difíciles de llevar a cabo en el ámbito clínico.

Test “no cognitivos”

Además de cambios en la función cognitiva, en los animales geriátricos también se han observado cambios en el comportamiento espontáneo, que englobaría la locomoción, la exploración y las interacciones sociales. En tests de tipo *open-field*, se ha observado que los perros ancianos sanos son menos activos que los jóvenes pero, sorprendentemente, los dementes presentan una mayor actividad de locomoción.³⁹⁻⁴¹ Asimismo, los perros dementes exploran mucho menos, o no exploran, en comparación con los ancianos no afectados por la enfermedad.⁴⁰ Finalmente, en los test en los que se evalúa la interacción con personas, se ha visto que los perros jóvenes y los ancianos sanos pasan más tiempo con la persona, mientras que los dementes tienden a ignorarla.^{39,40,42} El uso de este tipo de tests en el ámbito clínico para el diagnóstico del SDC se halla actualmente en vías de investigación.

Diagnóstico por imagen

Tomografía Computerizada (TC)

En los pacientes con SDC, generalmente se usa para descartar otras causas de alteraciones cognitivas como tumores intracraneales o hidrocefalia.

Resonancia magnética (RM)

Se ha utilizado para detectar cambios neuroanatómicos y cerebrovasculares en perros de edad avanzada. A través de este tipo de pruebas diagnósticas, se ha observado que los perros ancianos muestran agrandamiento de los ventrículos y atrofia cortical.⁴³ En un estudio realizado por Tapp y colaboradores, se observó una correlación entre la atrofia del lóbulo frontal en perros ancianos y alteraciones del control inhibitorio y la memoria. Asimismo, también se ha hallado una correlación significativa entre la disminución del volumen del lóbulo frontal y el incremento de la acumulación de A β en el córtex frontal. Finalmente, también se ha hallado una correlación entre la presencia de atrofia hipocámpal y alteraciones en la memoria, pero no con una disfunción del control inhibitorio.⁴⁴

En la clínica diaria, el uso de resonancia magnética en pacientes con posible SDC generalmente se usa para descartar otras patologías que puedan cursar con alteraciones cognitivas, tales como tumores intracraneales, hidrocefalia o alteraciones vasculares.

Tomografía por emisión de fotón único (SPECT)

Esta técnica de imagen ha permitido observar que la perfusión cerebral disminuye significativamente en pe-

ros ancianos con respecto a los animales jóvenes en las regiones frontal, temporocortical y subcortical, lo cual también se ha observado en humanos.⁴⁵⁻⁴⁷ Asimismo, se ha comprobado que, con la edad, disminuye la unión de los isotopos a receptores serotoninérgicos en la región frontocortical.⁴⁷ En esta línea, se sugiere que esta técnica podrá ser usada en un futuro para el estudio de enfermedades como el SDC, mediante la valoración del metabolismo de las neuronas dopaminérgicas.⁴⁸

Biomarcadores

En pro de realizar un diagnóstico temprano de la EA en humanos se han propuesto diferentes biomarcadores en base a los distintos procesos que intervienen en la fisiopatología de la enfermedad. La medición de A β en plasma, en sus formas A β 40 (40 aminoácidos) o A β 42 (42 aminoácidos), ha sido propuesta como método diagnóstico no invasivo para diferenciar enfermos de Alzheimer leves de los sanos. Nuestro grupo investigador ha llevado a cabo recientemente un estudio donde se han encontrado diferencias significativas en los niveles plasmáticos de A β 42 de perros ancianos sanos y con SDC. En particular, los niveles de A β 42 en plasma y la ratio A β 42/A β 40 eran significativamente más altos en los perros con SDC leve que en los controles de la misma edad sin deterioro cognitivo, de modo que la determinación de A β en plasma podría ayudar al diagnóstico del SDC en fases iniciales de la enfermedad. Por otro lado, y en concordancia con lo que se ha descrito para los enfermos de Alzheimer grave, los perros con SDC grave mostraban niveles plasmáticos de A β similares a los de los controles.³⁵ De manera similar, Head y colaboradores también han encontrado una disminución de los niveles de A β 42 con la edad en el líquido cefalorraquídeo de perros Beagle; además, estos bajos niveles de A β 42 correlacionaron con la extensión de los depósitos de A β 42 y A β 40 en el cerebro de estos animales.⁴⁹ Si bien estos resultados en perros y personas son esperanzadores, habrá que llevar a cabo más estudios para poder llegar a utilizar este tipo de biomarcadores en el ámbito clínico.

Tratamiento

Muchos de los síntomas de SDC, tales como la eliminación inadecuada, las vocalizaciones excesivas y la agresividad, hacen que la relación entre el propietario y su mascota se vea afectada hasta el punto de considerar la eutanasia o el abandono del animal. La decisión de instaurar un tratamiento en estos casos resulta a menudo complicada, ya que, a falta de la existencia de un tratamiento definitivo, hemos de considerar el estado de salud del animal geriátrico y el posible fracaso de las pautas de comportamiento dada la menor capacidad de aprendizaje. De ahí

Parte del tratamiento debe ir encaminado a reducir la ansiedad que pueden estar padeciendo estos animales

la necesidad de desarrollar herramientas diagnósticas objetivas, como los tests, que nos permitan conocer el estado cognitivo del animal de una forma precoz y, conforme a eso, establecer el protocolo terapéutico adecuado. En este sentido, en la actualidad se opta por la instauración de una terapia combinada que incluye pautas de comportamiento, fármacos, nutracéuticos y dietas especiales, que se comentan a continuación.

Pautas de comportamiento

Pautas generales para el manejo del SDC

- Mantener una rutina diaria en todas las actividades que giran entorno al animal, haciendo que el ambiente sea más predecible y, por tanto, menos estresante.⁵⁰
- Enriquecimiento del ambiente del animal a través de distintas estrategias:
 - Paseos cortos.
 - Adiestramiento en positivo de órdenes sencillas.
 - Juegos de tira y afloja.
 - Juegos de esconder y buscar objetos o premios.
 - Juguetes interactivos en los que esconder comida en su interior tipo Kong®.
 - Juguetes masticables.

Se ha demostrado que estas medidas podrían ayudar a mantener las funciones cognitivas y enlentecer el progreso de la enfermedad.⁵¹ En cualquier caso, tendremos que tener presentes las limitaciones físicas del animal.

- Proporcionar más salidas al exterior a aquellos pacientes que eliminen en casa o crear (en casa) un área de eliminación y premiarles por usarla.
- Se podría añadir a su entorno nuevos olores, sonidos o elementos táctiles que ayuden al animal a orientarse por su casa (por ejemplo, velas aromáticas de distintos olores para cada habitación).⁵²

Pautas para la alteración del ciclo sueño-vigilia

- Mantener una rutina predecible y consistente con respecto a las horas de descanso del animal.
- Dar masajes relajantes en su cuna antes de dormir.
- Apagar la televisión y las luces antes de ir a dormir (aunque algunas mascotas con problemas visuales se pueden beneficiar de dejar una luz tenue en su zona de descanso).
- Es recomendable utilizar un collar o difusor de feromonas (Adaptil®, CEVA Salud Animal, Barcelona) en su zona de descanso.
- Proporcionar un área de descanso confortable, basándonos en las preferencias del animal. Muchos preferirán dormir en la misma habitación que sus propietarios, mientras que otros preferirán hacerlo en una habitación separada (esto último es recomendable si el animal tiende a deambular por la noche).
- Evitar reñir o castigar al animal porque no despierte por la noche, pues solo contribuirá a aumentar su ansiedad.
- Las capas de confort como Anxiety Wrap® o Thundershirt®, podrían reducir la agitación y ayudar al

animal a descansar. La Calming cap® también podría ayudar al animal a descansar, pero hay que utilizarla con precaución en los animales que deambulan por las noches, pues reduce la visibilidad.

- Por la mañana es conveniente abrir las ventanas y dejar que entre la luz natural. Si se tiene la oportunidad, es bueno dejar que el perro se beneficie de la luz natural del día fuera de casa el mayor tiempo posible, pues ayuda a mantener el ciclo de sueño-vigilia. Si no es así, se recomienda dar largos paseos con el paciente a la luz del día y, si no puede andar demasiado, simplemente permanecer con él en el parque de forma tranquila.
- Incrementar la actividad del perro durante las horas del día mediante sesiones de juego o adiestramiento con su propietario, o con juguetes interactivos. Algunos autores recomiendan jugar con el animal antes de que vaya a dormir.

Fármacos (Tabla 2)

Clorhidrato de Selegilina: se trata de un inhibidor irreversible y específico de la monoamino oxidada B (MAOB). Es el primer fármaco aprobado para el tratamiento de SDC en perros, basándose para ello en los resultados de test neuropsicológicos en laboratorio así como en estudios clínicos.⁵³⁻⁵⁷ Aunque no se conoce muy bien la razón por la cual la selegilina produce una mejoría en los perros con SDC, se cree que es por el aumento que produce de la dopamina y de otras catecolaminas en la corteza cerebral e hipocampo.⁵⁸ La selegilina podría contribuir a disminuir los niveles de radicales libres en el cerebro mediante el barrido directo de estos o mediante el incremento de las enzimas catalasa y superóxido dismutasa.⁵⁹ Además, dado que la selegilina inhibe la MAOB, la producción de radicales libres será menor. Asimismo, se ha descrito un efecto neuroprotector de la selegilina en las neuronas dopaminérgicas, colinérgicas y noradrenérgicas.⁶⁰

Generalmente se recomienda comenzar el tratamiento con la dosis más baja y si al cabo de 30 días no se observa mejoría, se incrementa la dosis.^{24,61}

Fármacos que incrementan la perfusión cerebral: dado que con la edad se puede producir una reducción de la perfusión cerebral en el perro, el incremento de esta mediante fármacos podría ayudar a mejorar los signos de enfermedad cognitiva.⁴⁷

- **Nicergolina:** es un antagonista alfa-1 y alfa-2 adrenérgico adecuado para el tratamiento de perros que comienzan a mostrar disminución de la actividad, alteraciones en el ciclo de sueño-vigilia, eliminación inadecuada, intolerancia al ejercicio, disminución del apetito y alteraciones del estado de consciencia mostrando en algunos casos mejoría de estos síntomas.^{33,37,62}
- **Propentofilina** (Karsivan®, Intervet Schering-Plough, Madrid): es un fármaco aprobado para el tratamiento de embotamiento y letargia en perros geriátricos en RU, Alemania y España.
- **Adrafanil y modafanil:** en el perro se han hecho estudios en laboratorio que indican que el adrafanil

Tabla 2. Terapia farmacológica en el Síndrome de disfunción cognitiva

	FÁRMACO	DOSIS	EFECTO
IMAO	Selegilina	0,5-1 mg/kg	Aumenta la dopamina y otras catecolaminas. Efecto neuroprotector. Mejoría de los síntomas.
Antagonista alfa-1 y alfa-2 adrenérgico	Nicergolina	0,25-0,5 mg/kg/día	Incrementa la perfusión cerebral, la transmisión neuronal, turnover de dopamina y noradrenalina, efecto neuroprotector e inhibe la agregación plaquetaria.
Metilxantinas	Propentofilina	3 mg/kg, BID	Incrementa el aporte de oxígeno en el SNC sin incrementar la demanda de glucosa, inhibe la agregación plaquetaria y aumenta el flujo sanguíneo en cerebro.
Agonista alfa-1	Adrafinil y Modafinil	20 mg/kg	Mantiene el estado de atención, de alerta, el ritmo de sueño-vigilia, la memoria y el aprendizaje. Efecto neuroprotector.
Colinérgicos	Phenserina Donezepilo	0,5 mg/kg 1,5 mg/kg	Mejoran el aprendizaje y la memoria.
Hormona	Melatonina	3-9 mg/perro	Ayuda a restablecer el ritmo circadiano.
Antihistamínico	Difenhidramina	2-4 mg/kg	Sedación.
Antidepresivo	Trazodona	2-10 mg/kg, BID o TID	Inhibe la recaptación de serotonina.
Benzodiazepinas	Alprazolam	0,02-0,1 mg/kg, BID o QUID	Acción sedativa y ansiolítica.
	Diazepam	0,5-2 mg/kg SID-QUID	
	Oxazepam	0,2-1 mg/kg SID-BID	
	Clonazepam	0,1-1 mg/kg BID-TID	
	Lorazepam	0,025-0,2 mg/kg, SID-TID	
Ansiolítico	Buspirona	0,5-2,0 mg/kg SID-TID	Efecto ansiolítico.
Inhibidores selectivos de la bomba de recaptación de serotonina	Fluoxetina	1-2 mg/kg, SID	Antidepresivo, ansiolítico, ayuda a disminuir la ansiedad, agresividad e impulsividad.
	Sertralina	1-5 mg/kg, SID	

mejora la cognición del animal, así como el estado de vigilancia. En test de *open-field* se ha comprobado que el adrafinil incrementa la locomoción sin incrementar los comportamientos estereotipados.^{63,64} Algunos estudios indican que produce alteraciones en la memoria, probablemente por incremento de la transmisión noradrenérgica en el córtex prefrontal.⁶⁵ Se suele utilizar en perros ancianos para mantener el estado de alerta y el ritmo de sueño-vigilia.²⁴ En nuestro país, el adrafinil no se encuentra a la venta.

Un estudio realizado por Siwak y su equipo comparó los cambios que producen en la actividad de los perros los fármacos adrafinil, nicergolina y propentofilina. El adrafinil provocó un incremento de la locomoción, mientras que los otros dos fármacos no produjeron efectos en la actividad.⁶⁶

Fármacos que incrementan la transmisión colinérgica: desde que se conoce que la pérdida de memoria está asociada a la depleción de acetilcolina, el tratamiento para la Enfermedad de Alzheimer se ha centrado, en gran medida, en el uso de fármacos que incrementan la transmisión colinérgica. En perros existen estudios en relación a dos fármacos, mas ninguno

de ellos se comercializa en nuestro país:

- **Fenserina:** un pequeño trabajo que comparó el uso de fenserina con placebo demostró que los animales que recibieron el fármaco mejoraron el aprendizaje y la memoria. Además, parece que sus efectos pueden perdurar hasta una semana después de haber finalizado el tratamiento.⁶⁷

- **Donezepilo:** se ha demostrado que el donezepilo ayuda a mejorar la memoria y el aprendizaje en perros Beagle.⁶⁸

Otros fármacos: los pacientes con SDC podrían beneficiarse de otras medicaciones para tratar los síntomas de ansiedad o para intentar restablecer los ciclos de sueño-vigilia.⁵²

- **Melatonina:** aunque no tiene efecto sedante, podría darse por la noche, media hora antes de dormir.

- **Difenhidramina y trazodona:** son fármacos que se dan habitualmente para otras indicaciones y que proporcionan una ligera sedación, sin llegar a causar incoordinación, que puede resultar útil para que el animal descanse de noche.

- **Benzodiazepinas:** pueden resultar útiles debido a su acción sedativa y ansiolítica. En estos animales debe-

mos recomendar clorazepam, lorazepam u oxacepam, ya que son más seguros que el diazepam o el alprazolam en caso de compromiso hepático.

- **Buspirona e inhibidores de la recaptación de serotonina (fluoxetina)** (Reconcile®, Elanco, Madrid) **y sertralina**): están indicados cuando la patología cursa con ansiedad generalizada, fobias a los ruidos, o ansiedad por separación que no está solo restringida a la ansiedad nocturna. Son preferibles a los antidepresivos tricíclicos y a la paroxetina, ya que estos tienen un cierto efecto anticolinérgico.

- **L-teanina** (Anxitane®, Virbac, Barcelona), **α-casocepina** (Zylkene®, Intervet Schering-Plough, Madrid), **feromonas** (Adaptil®, Ceva Salud Animal, Barcelona), **esencias de lavanda**: estas sustancias podrían ayudar a relajar al animal.

Nutraceuticos

- **Fosfaditilserina**: es un fosfolípido que se encuentra en gran cantidad en las membranas celulares, especialmente en la zona sináptica de las neuronas.⁶⁹ Varios estudios muestran una mejoría de los síntomas, en perros diagnosticados de SDC, tras el tratamiento con suplementos nutricionales que contienen fosfaditilserina.⁷⁰⁻⁷² Se comercializa como Aktivait®, Vetplus, Barcelona, y también lo encontramos en algunos piensos como Senior Consult Mature (Royal Canin®).

- **Ácido Docosahexaenoico (DHA)**: se trata de un ácido graso omega-3 de gran importancia en el mantenimiento de la función celular del cerebro, pudiendo una deficiencia de DHA contribuir a la aparición de alteraciones cognitivas.⁷³

- **Ginkgo biloba**: es un inhibidor de la MAO A y B cuyo uso está autorizado en Alemania para el tratamiento de casos tempranos de EA. El ginkgo biloba ya se ha incorporado a numerosos productos no farmacéuticos. Un estudio realizado con suplemento nutracéutico comercial compuesto a base de fosfaditilserina, ginkgo biloba, vitamina E y piridoxina en perros ancianos, sugiere que éste podría mejorar la memoria en perros de edades avanzadas.⁷⁴

- **Vitamina B6 (piridoxina)**: esta vitamina interviene en la síntesis de neurotransmisores (serotonina, norepinefrina, dopamina), apoyando así la función de la fosfaditilserina en la regulación de los niveles de neurotransmisores y en la transmisión sináptica.⁷⁵

- **Vitamina E**: tiene efectos antioxidantes, previniendo que se dañen las membranas celulares. Es un principio importante de las dietas diseñadas como suplemento para el tratamiento de SDC.⁷⁶

- **S-Adenosyl-L-Metionina (SAME)**: esta sustancia ayudaría a mantener la fluidez de las membranas celulares, las funciones de los receptores, el funcionamiento de los neurotransmisores, así como a incrementar la producción de glutatión.⁷⁷ En un estudio que comparaba un grupo tratado con SAME (a una dosis de 18 mg/kg al día) y otro placebo, se observó en los animales que recibieron SAME, un aumento en la actividad y en la atención tras 8 semanas de tratamiento.⁷⁸

Tratamiento dietético

A continuación citaremos las dietas sobre las que se han realizado más estudios, no obstante en el mercado podemos encontrar otras con componentes similares.

- **Canine b/d Hill's Pet Nutrition**: se trata de una dieta enriquecida con ácidos grasos, antioxidantes (vitamina C, E, β-carotenos, selenio, flavonoides y carotenoides), L-carnitina y DL-α-ácido lipoico. El objetivo de este pienso es aumentar la función mitocondrial y se ha observado que mejora los signos de SDC y enlentece su progreso.⁷⁹⁻⁸¹

- **Proplan Senior 7 (Nestlé Purina PetCare)**: es una nueva dieta que contiene aceites vegetales ricos en triglicéridos de cadena media (TCM), que proporciona cuerpos cetónicos como fuente alternativa de energía para las neuronas. Se ha demostrado que los TCM mejoran la función mitocondrial, aumentan los ácidos grasos poliinsaturados y disminuyen los niveles de proteína precursora de amiloide en el córtex parietal de los perros ancianos,^{82,83} traduciéndose esto en una mejoría de la función cognitiva de estos animales.⁸⁴

Inmunoterapia

En línea con el desarrollo de vacunas activas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, nuestro grupo (y otros) también ha llevado a cabo experimentos de inmunización activa de perros geriátricos con vacunas frente a diferentes péptidos amiloides.^{85,86} Los primeros resultados han sido esperanzadores y así, la vacunación activa afrente a Aβ42 dio como resultado la depleción total de los niveles plasmáticos de Aβ42 en los animales vacunados.⁸⁷ Además, en un experimento complementario, se observó que la vacunación producía una reducción sustancial de los niveles de Aβ42 y Aβ40 (54% y 65%, respectivamente) en tejido cerebral con respecto a perros control inyectados con placebo.⁸⁸

Contribuciones

Á. González-Martínez y B. Rosado contribuyeron de igual forma en la elaboración del artículo.

Summary

Cognitive dysfunction syndrome, a neurodegenerative disease, is relatively common in older dogs including a constellation of behavioral and cognitive deficits. An earlier diagnosis and adequate therapeutic protocol could help to improve the quality of life of the dogs as well as the relationships with their owners.

Fuente de financiación: Este trabajo fue parcialmente financiado por la empresa Araclon Biotech.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Adams B, Chan A, Callahan H, Milgram NW: The canine as a model of human brain aging: recent developments. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000; 24:675-692.
2. Su M, Head E, Brooks W, et al: MR imaging of anatomic and vascular characteristics in a canine model of human aging. *Neurobiol Aging* 1998; 19: 479-485.
3. Borrás D, Ferrer I, Pumarola M: Aged-related changes in the brain of the dog. *Vet Pathol* 1999; 36:202-211.
4. Shimada A, Kuwamura M, Awakura T, et al: Topographic relationship between senile plaques and cerebrovascular amyloidosis in the brain of aged dogs. *J Vet Med Sci* 1992; 54:137-144.
5. Shimada A, Kuwamura M, Awakura T, Umemura T, Itakura C: An immunohistochemical and ultrastructural study on age-related astrocytic gliosis in the central nervous system of dogs. *J Vet Med Sci* 1992; 54:29-36.
6. Bondareff W, Mountjoy CQ, Roth M: Loss of neurons of origin of the adrenergic projection to cerebral cortex (nucleus locus ceruleus) in senile dementia. *Neurology* 1982; 32:164-168.
7. Aletrino MA, Vogels OJ, Van Domburg PH, Ten Donkelaar HJ: Cell loss in the nucleus raphes dorsalis in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1992; 13:461-468.
8. Bernedo V, Insua D, Suárez ML, Santamarina G, Sarasa M, Pesini P: The β -amyloid cortical deposits are accompanied by the loss of serotonergic neurons in the dog. *J Comp Neuro* 2009; 513:417-429.
9. Insua D, Suárez ML, Santamarina G, Sarasa M, Pesini P: Dogs with canine counterpart of Alzheimer's disease lose noradrenergic neurons. *Neurobiology of Aging* 2010; 31:625-635.
10. 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 1-deprenyl therapy. *Prog Brain Res* 1995; 106:217-225.
11. Milgram NW, Head E, Weiner E, Thomas E: Cognitive functions and aging in the dog: acquisition of nonspatial visual tasks. *Behav Neurosci* 1994; 108:57-68.
12. Cummings BJ, Head E, Ruehl W, Milgram NW, Cotman CW: The canine as an animal model of human aging and dementia. *Neurobiol Aging* 1996; 17:259-68.
13. Cummings BJ, Head E, Afagh AJ, Milgram NW, Cotman CW: Beta amyloid accumulation correlates with cognitive dysfunction in the aged canine. *Neurobiol Learn Mem* 1996; 66:11-23.
14. Colle M-A, Hauw J-J, Crespau F, et al: Vascular and parenchymal beta-amyloid deposition in the aging dog: correlation with behavior. *Neurobiol Aging* 2000; 21(5):695-704.
15. Rofina JE, Singh K, Skoumalova-Vesela A, et al: Histochemical accumulation of oxidative damage products is associated with Alzheimer-like pathology in the canine. *Amyloid* 2004; 11:90-100.
16. Rofina JE, van Ederen AM, Toussaint MJM, et al: Cognitive disturbances in old dogs suffering from the canine counterpart of Alzheimer's disease. *Brain Res* 2006; 1069:216-226.
17. Head E, Callahan H, Muggenburg BA, Cotman CW, Milgram NW: Visual discrimination learning ability and beta-amyloid accumulation in the dog. *Neurobiol Aging* 1998; 19:415-25.
18. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M: The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* 1998; 114:797-811.
19. Cummings BJ, Cotman CW: Beta-amyloid "load" correlates with severity of Alzheimer's dementia: quantification via image analysis. *Lancet* 1995; 346:1524-1528.
20. Azkona G, García-Belenguer S, Chacón G, Rosado B, León M, Palacio J: Prevalence and risk factors of behavioural changes associated with age-related cognitive impairment in geriatric dogs. *J Small Anim Practice* 2009; 50:87-91
21. Osella MC, Re G, Odore R, et al: Canine cognitive dysfunction syndrome: Prevalence, clinical signs and treatment with a neuroprotective nutraceutical. *Appl Anim Behav Sci* 2007; 105:297-310
22. Yalcin E, Kasap S, Demir G: Prevalence of behavioral changes associated with aged-related cognitive impairment in geriatric dogs, Bursa, Turkey. *JVA* 2010; 9:1828-1832
23. Salvin HE, McGreevy PD, Sachdev PS, Valenzuela MJ: Under diagnosis of canine cognitive dysfunction: A cross-sectional survey of older companion dogs. *Vet J* 2010; 184:277-281.
24. Landsberg G, Araujo JA: Behavior problems in geriatric pets. *Vet Clin Small Anim* 2005; 35:675-698.
25. Heath SE, Barabas S, Craze PG: Nutritional supplementation in cases of canine cognitive dysfunction a clinical trial. *Appl Anim Behav Sci* 2007; 105:284-296.
26. Neilson JC, Hart BL, Cliff KD, Ruehl WW: Prevalence of behavioral changes associated with age-related cognitive impairment in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2001; 218:1787-1791.
27. Doty R, Shaman P, Applebaum S, Giberson R, Sikorski L, Rosenberg L: Smell identification ability: Changes with age. *Science* 1984; 226:1441-1443.
28. Koss E, Weiffenbach J, Haxby J, Friedland R: Olfactory detection and identification performance are dissociated in early Alzheimer's disease. *Neurology* 1988; 38:1228-1232.
29. Russell MJ, Cummings BJ, Proffitt BF, Wysocki CJ, Gilbert AN, Cotman CW: Lifespan changes in the verbal categorization of odours. *J Gerontol* 1993; 48:49-53.
30. Hirai T, Kojima S, Shirnada A, Urnurnura T, Sakai M, Itakura C: Age-related changes in the olfactory system of dogs. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1996; 22:531-539.
31. Aronson L: Systemic causes of aggression and their treatment. En Dodman NH, Shuster L (ed): *Psychopharmacology of animal behavior disorders*, Malden MA, Blackwell Scientific, 1998; 64-102.
32. Feldman EC, Nelson RW: Hiperadrenocorticism canino (Síndrome Cushing). En *Endocrinología y reproducción canina y felina*, 3ª Edición, Buenos Aires, Inter-Médica, 2007; 401-404.
33. Landsberg GM, Hunthausen W, Ackerman L: The effects of aging on the behaviour of senior pets. En *Handbook of behavior problems of the dog and cat*, 2nd edition, London, WB Saunders, 2008; 269-304.
34. Bowen J, Heath S: Geriatric behavioural issues. En *Behaviour problems in small animals. Practical advice for the veterinary team*, London, WB Saunders, 2005; 59-69.
35. González-Martínez A, Rosado B, Pesini P, et al: Plasma β -amyloid peptides in canine aging and cognitive dysfunction as a model of Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 2011; 46:590-596.
36. Pugliese M, Geloso MC, Carrasco JL, Mascort J, Michetti F, Mahy N: Canine cognitive deficit correlates with diffuse plaque maturation and S100 β (-) astrocytosis but not with insulin cerebrospinal fluid level. *Acta Neuropathol (Berl)* 2006; 111:519-28.
37. Landsberg G: Therapeutic agents for the treatment of cognitive dysfunction syndrome in senior dogs. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 471-479.
38. Milgram NW, Head E, Weiner E, Thomas E: Cognitive functions and aging in the dog: acquisition of nonspatial visual tasks. *Behav Neurosci* 1994; 108:57-68.
39. Head E, Callahan H, Cummings BJ, et al: Open field activity and human interaction as a function of age and breed in dogs. *Physiol Behav* 1997; 62: 963-971.
40. Siwak CT, Tapp PD, Milgram NW: Effect of age and level of cognitive function on spontaneous and exploratory behaviors in the beagle dog. *Learn Mem* 2001; 8:317-325.
41. Rosado B, González-Martínez A, Pesini P: Effect of age and severity of cognitive dysfunction on spontaneous activity in pet dogs - Part 1: Locomotor and exploratory behaviour. *Vet J* 2012a. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.03.025>
42. Rosado B, González-Martínez A, Pesini P: Effect of age and severity of cognitive dysfunction on spontaneous activity in pet dogs - Part 2: Social responsiveness. *Vet J* 2012b <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.03.023>
43. Su M, Head E, Brooks W, et al: MR imaging of anatomic and vascular characteristics in a canine model of human aging. *Neurobiol Aging* 1998; 19:479-485.

44. Tapp PD, Siwak CT, Gao FQ, et al: Frontal lobe volume, function, and β -amyloid pathology in a canine model of aging. *J Neurosci* 2004; 24:8205-8213.
45. Markus HS, Ring H, Kouris K, Costa DC: Alterations in regional cerebral blood flow, with increased temporal interhemispheric asymmetries, in the normal elderly: an HMPAO SPECT study. *Nucl Med Commun* 1993; 14:628-633.
46. Petit-Taboue MC, Landeau B, Desson JF, Desgranges B, Baron JC: Effects of healthy aging on the regional cerebral metabolic rate of glucose assessed with statistical parametric mapping. *Neuroimage* 1998; 7:176-184.
47. Peremans K, Audenaert K, Blanckaert P et al. Effects of aging on brain perfusion and serotonin-2A receptor binding in the normal canine brain measured with single photon emission tomography. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26:1393-1404.
48. Vermeire S, Audenaert K, Vandermeulen E: Single photon emission computed tomography (SPECT) imaging of the dopamine transporter in healthy dogs. *Vet J* 2011; 188:356-358.
49. Head E, Pop V, Sarsoza F, et al: Amyloid β -peptide and oligomers in the brain and CSF of aged. *J Alzheimers Dis* 2010; 20: 637-646.
50. McMillan FD: Maximizing quality of life in ill animals. *J Am Anim Hosp Assoc* 2003; 39:227-235.
51. Milgram NW, Head EA, Zicker SC, et al: Long term treatment with antioxidants and a program of behavioral enrichment reduces age-dependant impairment in discrimination and reversal learning in beagle dogs. *Exp Gerontol* 2004; 39:753-765.
52. Landsberg GM, DePorter T, Araujo JA: Clinical signs and management of anxiety, sleeplessness, cognitive dysfunction in the Senior Pet. *Vet Clin Small Anim* 2011; 41: 565-590.
53. Head E, Milgram NW: Changes in spontaneous behavior in the dog following oral administration of L-Deprenil. *Pharmacol Biochem Behav* 1992; 43:749-757.
54. Milgram NW, Ivy GO, Head E, et al: The effect of l-deprenyl on behavior, cognitive function, and biogenic amines in the dog. *Neurochem Res* 1993; 18: 1211-1219.
55. Milgram NW, Ivy GO, Murphy MP, et al: Effects of chronic oral administration of l-deprenyl in the dog. *Pharmacol Biochem Behav* 1995; 51: 421-428.
56. Mills D, Ledger R: The effects of oral selegiline hydrochloride on learning and training in the dog: a psychobiological interpretation. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat* 2001; 25:1597-1613.
57. Campbell S, Trettien A, Kozan B: A noncomparative open-label study evaluating the effect of selegiline hydrochloride in a clinical setting. *Vet Ther* 2001; 2:24-39.
58. Knoll J (1998) l-Deprenyl (selegiline) a catecholaminergic activity enhancer (CAE) substance acting in the brain. *Pharmacol Toxicol* 82:57-66.
59. Carillo MC, Ivy GO, Milgram NW, Head E, Wu P, Kitani K: Deprenyl increases activity of superoxide dismutase in striatum of dog brain. *Life Sci* 1994; 54:1483-1489.
60. Heinonen EH, Lammintausta R: A review of the pharmacology of selegiline. *Acta Neurol Scand* 1991; 84:44-59.
61. Crowell-Davis SL, Murray T: Inhibidores de la monoaminoxidasa. En *Psicofarmacología veterinaria*, Zaragoza, Ed. Acribia S.A., 2006; 150-160.
62. Azkona G, Garcia-Belenguer S, Unzueta A, Chacón G, Rosado B, León M, Palacio J: Tratamiento con nicergolina de dos casos de disfunción cognitiva en perros geriátricos. *Clin Vet Peq Anim* 2005; 25:11-15.
63. Siwak CT, Callahan H, Milgram NW: Adrafinil: effects on behavior and recognition in aged canines. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat* 2000; 24:709-726.
64. Siwak CT, Gruet P, Woehrlé F, et al: Behavioral activating effects of adrafinil in aged canines. *Pharmacol Biochem and Behav* 2000; 66(2):193-300.
65. Siwak CT, Tapp PD, Milgram NW: Adrafinil disrupts performance on a delayed nonmatching-to-position task in aged beagle dogs. *Pharmacol Biochem and Behav* 2003; 76:161-168.
66. Siwak CT, Gruet P, Woehrlé F, Muggenburg BA, Murphey HL, Milgram NW: Comparison of the effects of adrafinil, propentofylline and nicergoline on behavior in aged dogs. *Am J Vet Res* 2000; 61:1410-1414.
67. Araujo JA, Studzinski CM, Milgram NW: Further evidence for the cholinergic hypothesis of aging and dementia from the canine model of aging. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29:411-422.
68. Araujo JA, de Rivera C, Milgram NW, Sandin J: Pharmacological validation of the canine model of Alzheimer's disease: donepezil improves memory in cognitively impaired aged beagle dogs. *Alzheimers Dement* 2009; 5:23.
69. Kidd PM: A review of nutrients and botanicals in the integrative management of cognitive dysfunction. *Altern Med Rev* 1999; 4: 144-161.
70. Head E: Combining an antioxidant-fortified diet with behavioral enrichment leads to cognitive improvement and reduced brain pathology in aging canines: strategies for healthy aging. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1114:398-406.
71. Osella MC, Re G, Odoreb R, Badino P, Bergamasco L, Miolo A: Phosphatidylserine (PS) as a potential nutraceutical for canine brain aging: A review. *J Vet Behav* 2008; 3:41-51.
72. Araujo JA, Landsberg G, Miolo A: Assessment of the effects of a phosphatidylserine-containing nutraceutical on visuospatial memory of aged dogs: neuropsychological testing. *J Vet Pharmacol Ther* 2006; 29:205-206.
73. Horrocks LA, Yeo Y: Health benefits of docosahexaenoic acid (DHA). *Pharmacol Res* 1999; 40, 211-225.
74. Araujo JA, Landsberg N, Milgram NW, Miolo A: Improvement of short-term memory performance in aged beagles by a nutraceutical supplement containing phosphatidylserine, Ginkgo biloba, vitamin E and pyridoxine. *Can Vet J* 2008; 49:379-385.
75. Dakshinamurti K, Paulose CS, Siow YL: Neurobiology of pyridoxine. En Reynolds RD, Leklem JE, (eds). *Vitamin B6: Its role in health and disease*, New York, Alan R Liss, 1995; 99-121.
76. Landsberg G: Therapeutic options for cognitive decline in senior pets. *J Am Anim Hosp Assoc* 2006; 42:407-413.
77. Bottiglieri T: S-Adenosyl-L-methionine (SAME): from the bench to the bedside: molecular basis of a pleiotropic molecule. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 11515-11575.
78. Re'me CA, Dramard V, Kern L, Hofmans J, Halsberghe C, Mombiela DV: Effect of S-adenosylmethionine tablets on the reduction of age-related mental decline in dogs: a double-blind placebocontrolled trial. *Vet Ther* 2008; 9: 69-82.
79. Milgram NW, Head E, Muggenburg B, et al: Landmark discrimination learning in the dog; effects of age, an antioxidant fortified food and cognitive strategy. *Neurosci Biobehav Rev* 2002; 26:679-695.
80. Milgram NW, Head EA, Zicker SC, et al: Long term treatment with antioxidants and a program of behavioral enrichment reduces age-dependant impairment in discrimination and reversal learning in beagle dogs. *Exp Gerontol* 2004; 39:753-65.
81. Araujo JA, Studzinski CM, Head E, Cotman CW, Milgram NW: Assessment of nutritional interventions for modification of age-associated cognitive decline using a canine model of human aging. *Age* 2005; 27:27-37.
82. Studzinski CM, MacKay WA, Beckett TL, et al: Induction of ketosis may improve mitochondrial function and decrease steady-state amyloid-beta precursor protein (APP) levels in the aged dog. *Brain Res* 2008; 1226:209-17.
83. Taha AY, Henderson ST, Burnham WM: Dietary enrichment with medium chain triglycerides (AC-1203) elevates polyunsaturated fatty acids in the parietal cortex of aged dogs; implications for treating age-related cognitive decline. *Neurochem Res* 2009; 34:1619-25.
84. Pan Y, Larson B, Araujo JA, et al: Dietary supplementation with medium-chain TAG has long-lasting cognition-enhancing effects in aged dogs. *Br J Nutr* 2010; 103:1746-54.
85. Head E, Barrett EG, Murphy MP, et al: Immunization with fibrillar Abeta(1-42) in young and aged canines: Antibody generation and characteristics, and effects on CSF and brain Abeta. *Vaccine* 2006; 24:2824-2834.
86. Head E: A two-year study with fibrillar-amyloid (Abeta) immunization in aged canines: Effects on cognitive function and brain Abeta. *J Neurosci* 2008; 28:3555-3566.
87. Pesini P, Lacosta AM, Santamarina G, Suárez ML, González-Martínez A, Sarasa M: Immunization of dogs with C-terminal sequences of beta-amyloid protein is safe and depletes the protein from the blood. *Alzheimers Dement* 2009; 5(suppl 1):419.
88. Pesini P, Monleon I, Pérez-Grijalva V, et al: The use of A β C-terminal peptides in the early diagnosis and preventive treatment of AD. *Neurobiol Aging* 2010; 31:59.



XII Congreso de Especialidades Veterinarias

GRANADA

Grupos de Especialidades de AVEPA

- Anestesia
- Cardiología y Aparato Respiratorio (GECAR)
- Dermatología (GEDA)
- Diagnóstico por imagen
- Emergencias y Cuidados intensivos
- Endoscopia y Cirugía Endoscópica (GEA)
- Etología y Conducta animal (GRETCA)
- Gestión y Administración de Centros Veterinarios
- Medicina Felina (GEMFE)
- Medicina Holística Integrativa (GAHMH)
- Medicina Interna
- Medicina y Cirugía de Animales Exóticos (GMCAE)
- Neurología y Neurocirugía
- Oncología veterinaria (GEVONC)
- Rehabilitación y Fisioterapia veterinaria
- Reproducción y Pediatría de animales de compañía (GERPAC)
- Traumatología y Ortopedia (GEVO)

5 y 6 de Abril de 2013
Palacio de Exposiciones y
Congresos de Granada



gta

2013



Inscripciones abiertas: www.avepa.org