

OPINIONES, DEBATES Y CONTROVERSIAS

SÍNDROME DE DISFUNCIÓN COGNITIVA DEL PERRO COMO MODELO DE INVESTIGACIÓN DE LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS DEL HUMANO

Cognitive dysfunction syndrome in dog senior: a suitable model for human neurodegenerative diseases?

Resumen

En humanos y caninos, el proceso de envejecimiento aumenta el riesgo de padecer enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer y el síndrome de disfunción cognitiva de perros senior. Estos síndromes demenciales provocan alteraciones patológicas en diferentes áreas cerebrales, generando un evidente déficit cognitivo caracterizado por cambios comportamentales como alteración en los procesos de memoria y aprendizaje. Los efectos deletéreos sobre la calidad de vida en pacientes humanos afectados por la enfermedad de Alzheimer, promueven la necesidad de encontrar patologías similares que afecten a otras especies, haciendo de estas, modelos experimentales útiles para la investigación de los padecimientos humanos.

Recientemente ha sido sugerida una estrecha similitud entre varias de las características clínicas, anatómicas y fisiopatológicas propias de la enfermedad de Alzheimer y el síndrome de disfunción cognitiva de perros senior, en las que se incluye la formación y acumulación de placas amiloideas, apoptosis de neuronas colinérgicas con la consiguiente disminución del neurotransmisor Acetil-colina, déficit cognitivo de tipo progresivo y alteraciones en el ciclo sueño-vigilia, entre otras. Así, el avance en el conocimiento de los procesos implicados en la fisiopatología del síndrome de disfunción cognitiva de perros senior, y tras reconocer sus similitudes con los ocurridos durante la enfermedad de Alzheimer, ha facilitado los estudios que tienen como objetivo la comprensión de algunos aspectos que aún no han sido muy bien detallados en las enfermedades neurodegenerativas humanas. Además, al considerar la alta probabilidad de padecer el síndrome de disfunción cognitiva de perros senior, que se identifica en algunas poblaciones caninas, da cabida a la posibilidad de proponer al perro, como un modelo óptimo de experimentación para la investigación de los procesos neurodegenerativos asociados al envejecimiento de los humanos.

Palabras clave: manifestaciones neurológicas, trastornos del conocimiento, enfermedad de Alzheimer, modelos animales, enfermedades neurodegenerativas, demencia.

Gallego DY, Figueroa J, Orozco CA. Síndrome de disfunción cognitiva del perro como modelo de investigación de las enfermedades neurodegenerativas del humano. *Rev.Fac.Med.* 2010; 58: 142-154.

Summary

In humans and canines, the aging process increases the risk of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and cognitive dysfunction syndrome in senior dogs. These pathological changes in different brain areas cause dementia syndromes, generating an apparent cognitive deficit characterized by behavioral changes such as alterations in memory and learning processes. The deleterious effects on quality of life in human patient affected by AD, promote the need to find similar pathologies affecting other species, making these, experimental models useful for the investigation of human suffering.

Recently it has been suggested a close similarity between several of the clinical, anatomical and physiological characteristic of the Alzheimer's disease and the cognitive dysfunction syndrome senior dogs, which includes the formation and accumulation of amyloid plaques, apoptosis of cholinergic neurons with a consequent reduction of the neurotransmitter acetyl - hill, progressive type cognitive deficits and alterations in the sleep-wake cycle, among others. Thus, progress in understanding the processes involved in the pathophysiology of cognitive dysfunction syndrome senior dogs, and recognizing their similarities to those that occurred during the Alzheimer's disease, has facilitated studies aimed at understanding some aspects that have not been well detailed neurodegenerativas disease in humans. Moreover, considering the high probability of getting the cognitive dysfunction syndrome senior dogs, which is identified in several canine populations, allows for the possibility of proposing the dog changes, as an optimal model for research experimentate neurodegenerative processes associated with aging in humans.

Key words: neurologic manifestations, cognition disorders, Alzheimer disease, models, animal, neurodegenerative diseases, dementia.

Gallego DY, Figueroa J, Orozco CA. Cognitive dysfunction syndrome in dog senior: a suitable model for human neurodegenerative diseases?. *Rev.Fac.Med.* 2010; 58: 142-154.

Introducción

A lo largo de su vida geriátrica los perros al igual que los humanos, son más vulnerables a padecer síndromes demenciales neurodegenerativos de carácter progresivo (1-2). En humanos, uno de los trastornos neurodegenerativos de mayor importancia es la enfermedad de Alzheimer (EA), mientras que en caninos el trastorno demencial más común es el SDC o enfermedad de Alzheimer del perro (3-4). Este tipo de patologías se encuentran asociadas a desordenes del sistema nervioso central durante el proceso de envejecimiento (5) y tal como se reconoce en las enfermedades neurodegenerativas de los humanos, es importante considerar que otras enfermedades como encefalitis o hipoxia cerebral, pueden determinar y contribuir a la disfunción neuronal que se manifiesta en perros seniles con SDC (3,6-9).

Los signos clínicos observados en afectados por EA y SDC, incluyen disminución en la capacidad de recopilar información, procesarla, retenerla y tomar decisiones (2,10-14). Específicamente, los cambios comportamentales en caninos, comúnmente se presentan después de los siete años de edad e incluyen signos de deterioro cognitivo como desorientación, disminución de la interacción social, pérdida de los recuerdos adquiridos durante el entrenamiento casero o profesional, cambios en el ciclo sueño-vigilia, disminución de la memoria y de la actividad general (14-16).

Dadas las similitudes existentes entre estos dos síndromes demenciales, los estudios en caninos geriátricos con SDC se perfilan como una herramienta útil para reconocer algunos aspectos clínico-patológicos aún no esclarecidos de la EA en humanos y con esto, posiblemente, darle un manejo más eficaz a la enfermedad (17-18). Sin embargo, a pesar de estas similitudes y de la relación entre varios de los factores predisponentes para estas dos patologías, también existen algunas diferencias entre ellas. Algunos trabajos han identificado la participación de otros factores que predisponen a humanos y no a caninos a padecer enfermedades como la EA, entre ellas, el género (19), los antecedentes familiares positivos (20), la susceptibilidad genética (gen APOE e4 positivo, APP, PSEN1, PSEN2) (13,21) y el tabaquismo (22) entre otros.

A pesar del gran aporte que significa el poseer un modelo experimental como el perro, que desarrolla una enfermedad neurodegenerativa con muchas similitudes a la observada en humanos (17), habrá de tenerse en cuenta que los resultados obtenidos a partir del uso de este modelo no siempre reflejarán una información completamente acertada. Por ello, estudios recientes indican que los resultados obtenidos en animales, no siempre pueden ser extrapolados a humanos, debido a que las técnicas empleadas para evaluar las funciones cognitivas difieren en su habilidad para calificar funciones tales como la percepción, la discriminación, el almacenamiento y la recuperación de la flexibilidad cognitiva (10). Tras considerar las posibles similitudes y diferencias existentes en EA y SDC, este artículo se propone describir de manera detallada las características propias del SDC, además de discutir sus similitudes clínico-patológicas con la EA, con el fin de mostrar los hechos que hoy hacen del perro un modelo experimental, para las enfermedades neurodegenerativas en humanos.

Prevalencia

La expectativa de vida de los humanos y de sus mascotas caninas, ha presentado un aumento progresivo durante las últimas décadas en razón a la mejora de las condiciones médico-sanitarias (23). Los más recientes informes indican que solo en Estados Unidos, existen alrededor de 20 a 30 millones de perros con más de siete años de edad (24), lo que representa aproximadamente el 30-40% de la población total de perros de este país (27). Teniendo en cuenta que los caninos alrededor de los siete años de edad se consideran individuos geriátricos (26), hoy resulta claro que este panorama también ha conducido al aumento en la prevalencia del SDC, generando así un posible incremento en la incidencia de este tipo de patologías.

Con respecto al SDC han sido desarrollados varios estudios de impacto regional, con objeto de determinar la incidencia de esta enfermedad. Uno de estos, realizado en Italia, incluyó 124 perros geriátricos y mostró una prevalencia cercana al 50%, en la que 75 perros mayores de siete años presentaron signos coincidentes con SDC (12). De igual manera, estudios previos (27), encontraron aumento en la presentación de signos asociados a SDC y sugirieron una estrecha relación entre el proceso de envejecimiento y la probabilidad de padecer SDC. Los resultados indicaron que el 28% de los perros entre 11 y 12 años, mostraron algún grado de déficit cognitivo mientras que aquellos individuos entre 15 y 16 años tenían una probabilidad cercana al 68% de sufrir la enferme-

dad. Tales conclusiones sugieren que al igual que en humanos, el aumento de edad es un factor determinante sobre la prevalencia de este tipo de enfermedades. No obstante, los datos que muestran la prevalencia del SDC probablemente estén subestimados (12), debido a la tendencia de un gran número de propietarios a no reportar al médico veterinario cambios comportamentales observados en sus mascotas, ya que los asumen como aspectos intratables de la edad.

Fisiopatología

Los conocimientos adquiridos en el campo de la neurodegeneración, han logrado identificar una serie de hechos fisiopatológicos que resultan ser coincidentes para enfermedades como EA y SDC.

Papel del péptido beta-amiloide en el declinar cognitivo

Numerosa evidencia científica sugiere que el péptido beta-amiloide (β A) juega un papel importante en la fisiopatología de la demencia canina (28). La secuencia de la proteína β A encontrada en cerebros de caninos geriátricos, es idéntica a la proteína β A encontrada en humanos durante el estadío inicial de EA, además es el mayor constituyente de las placas seniles, uno de los marcadores neuropatológicos de EA y SDC (29-30). El β A es un polipéptido resultado de la acción enzimática que sufre la proteína precursora de amilode (PPA), cuya función está relacionada con la supervivencia neuronal. La PPA se encuentra anclada a la membrana celular y posee tres regiones; una intramembranal, una extracelular y otra citoplasmática. En condiciones normales la PPA permanece unida a la membrana o puede cortarse por acción de la enzima secretasa α , liberando la región extracelular. Sin embargo, en condiciones patológicas esta proteína puede cortarse en otros lugares como en las regiones extracelular e intramembranal. En estos casos, el corte de la PPA es realizado por las enzimas secretasa α y secretasa γ , lo que da lugar a la formación y acumulación del β A (31). No obstante, aunque se supone que la cadena de sucesos implicada en la formación del β A en el humano puede ser la misma que en el perro, aun no existen reportes que lo corroboren o lo desvirtúen.

De acuerdo con estudios previos realizados en perros con SDC, existe una correlación directa entre la acumulación de β A y la disfunción cognitiva, es decir que a mayor depósito de β A se ejerce un mayor efecto de neurotoxicidad y por ende se incrementa la disfunción cognitiva. Sin embargo, el papel causal de esta acumulación aún no se ha establecido plenamente (32-33,5,11,28), por lo que se ha sugerido que pueden existir eventos subyacentes que podrían jugar un papel determinante en el desarrollo de la disfunción cognitiva del perro (32-34). En lo que respecta a la EA, hoy resulta claro que la presencia de placas seniles aumenta con la edad del paciente y que este acumulo se correlaciona de manera directa con la muerte celular en poblaciones neuronales específicas, lo que a su vez podría determinar el grado de demencia (31).

Adicionalmente, el conocimiento adquirido sobre el papel del β A y su acumulación en el SDC, podría sugerir efectos deletéreos sobre la viabilidad neuronal ya identificados para la EA tales

como: modificación del comportamiento de los canales iónicos (35-36), alteración del transporte de colina (37) e interrupción del metabolismo de la fosfolipasa C (38), lo que podría explicar el proceso neurodegenerativo durante el SDC (5,33).

Papel de las especies reactivas de oxígeno (ROS) en el declinar cognitivo

Uno de los mecanismos implicados en la presentación de síndromes demenciales tipo SDC es el estrés oxidativo, cuyos efectos mortíferos en la célula, son similares en caninos y adultos mayores (2).

Una de las principales organelas implicadas en la producción de la mayoría (50-90%) de ROS o radicales libres, es la mitocondria debido a su metabolismo de tipo aeróbico (40), además, existen otros sitios y fuentes de generación metabólica de ROS tales como peroxisomas y liberación de oxidantes por parte de neutrófilos. Igualmente, influencia exógena como la radiación ionizante, la polución y los carcinógenos, pueden contribuir a la producción de radicales libres en sistemas mamíferos (29).

El daño oxidativo y la disfunción mitocondrial son un mecanismo fundamental para el desarrollo de las enfermedades que cursan con disfunción cognitiva asociada a la edad (16) ya que en el cerebro por una parte, las sustancias oxidantes se acumulan con el tiempo generando un incremento progresivo de ellas (40) y por otro lado, los mecanismos protectores como la superóxido dismutasa y la Vitamina E, pueden empezar a fallar. Por ejemplo, la superóxido dismutasa que se encuentra normalmente en el cerebro, empieza a declinar con la edad en cerebros caninos (41) lo que puede potencialmente dañar la función neuronal y provocar su muerte (29); igualmente, gran número de literatura ha soportado el papel del daño oxidativo de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos durante el desarrollo de la disfunción neuronal en cerebros de personas geriátricas, donde la acumulación de ROS, parece no solo estar asociada a disfunción mitocondrial, sino que podría estar influenciada por el desarrollo de las placas seniles (2,42).

Lesiones patológicas

Muchas características morfológicas de la vejez en cerebros caninos, son similares a las observadas en cerebros humanos geriátricos (34). Estas incluyen la atrofia cortical y la hinchazón ventricular, cambios que afectan la anatomía gruesa del cerebro como meninges, plexo coroideo, vasculatura cerebral, menígea y parenquimal, además, se presentan modificaciones astrogliales, acumulación de proteínas degradadas y daño en el DNA (43-44,16). Otras lesiones reportadas en perros incluyen la inflamación de las meninges, gliosis, depósito amiloideo, degeneración de la mielina en la materia blanca y acumulación de productos del estrés oxidativo, además de alteraciones apoptóticas como recogimiento del citoplasma y un leve aumento en el tamaño del núcleo. La muerte celular apoptótica se ha descrito en cerebros de pacientes con EA y en perros geriátricos afectados con SDC. La apoptosis induce pérdida neuronal relacionada a la acumulación amiloidea y esta última, ha sido propuesta como el principal factor responsable de la demencia asociada a la edad (1). Estos

cambios morfológicos se han relacionado con los signos característicos de demencia en caninos (2,37,41-42,45) y tal hecho ha recibido gran atención por parte de investigadores que utilizan el canino como modelo de estudio para enfermedades neurodegenerativas en humanos, ya que se cree que juegan un papel causal en el desarrollo de EA (29).

En contraparte, pacientes con EA exhiben presencia de placas neurofibrilares, formaciones intraneuronales producto de la acumulación intracelular de proteína *tau*. Normalmente, la proteína *tau* participa como constituyente esencial del citoesqueleto de las neuronas (46), sin embargo en personas con EA, esta proteína inicia un proceso de hiperfosforilación que resulta en formación de filamentos helicoidales apreadados, que saturan el citoplasma y generan destrucción de microtúbulos y neurofilamentos, provocando disfunción neuronal (47-49). Las placas neurofibrilares son raras en otras especies y constituyen una de las principales diferencias existentes entre el SDC y la EA, ya que particularmente los perros no desarrollan estas estructuras, en parte, debido a que la secuencia de la proteína *tau* en perros, es diferente a la de humanos, lo que podría afectar la formación de los filamentos de doble hélice y subsecuentemente la formación de placas. Sin embargo, existen estudios recientes que sugieren la existencia de placas incipientes en cerebros de perros geriátricos, las cuales probablemente no llegan a madurar hasta un fenotipo completo (2,5).

Los cambios neuroquímicos como niveles bajos de dopamina, noradrenalina, serotonina, acetil-colina, acetil-colino transferasa y disminución del número de receptores D2, se observa comúnmente en SDC y EA (36). No obstante, existen alteraciones específicas para cada especie como disminución en la concentración de receptores muscarínicos (50) y aumento en la actividad de la enzima acetilcolinesterasa en la EA (51), mientras que en perros afectados por SDC se ha detectado mayor actividad de la MAO y sensibilidad aumentada al glutamato, neurotransmisor capaz de ejercer efecto neurotóxico (5).

No obstante, la alteración de mayor consistencia en cerebros de perros con SDC es la acumulación del péptido β A en el hipocampo y en la corteza frontal (áreas especialmente relacionadas con los cambios en el comportamiento cognitivo) (2,27). En la célula, este β A se concentra inicialmente dentro de microdominios de la membrana plasmática de neuronas de la corteza prefrontal y posteriormente afecta otras regiones cerebrales como las cortezas parietal y entorrinal, tal como se observa en pacientes con EA (52).

Signos clínicos

Los signos comportamentales en perros geriátricos algunas veces son considerados como rasgos propios del proceso de envejecimiento, sin embargo es importante diferenciar entre aquellas alteraciones relacionadas a un daño serio de los procesos cognitivos y las originadas a partir de una disminución leve en la actividad psicomotora (29,53). Estudios como el de Koppang (3), describen las siguientes alteraciones cognitivas en perros que padecen SDC: rechazo a interactuar con compañeros de perrera o con sus propios amos, confusión al enfrentarse a tareas simples y rutinarias (comer, hábitos de higiene), dificultad para aprender o respuestas inadecuadas al aprendizaje

condicionado, menor necesidad de afecto, reducción de la vitalidad, incapacidad para localizar sonidos, dificultad para localizar los platos de comida y disminución de las reacciones a estímulos externos. Así mismo, (39), presentaron los siguientes síntomas: disminución de las reacciones a estímulos, confusión, desorientación, menor interacción con los propietarios, mayor irritabilidad, lentitud para obedecer órdenes, alteraciones en el ciclo sueño-vigilia, disminución de la respuesta a estímulos ambientales y dificultad para realizar conductas previamente aprendidas.

No obstante, esta variedad de signos clínicos puede ser clasificada dentro de cuatro categorías (42): alteración de la orientación en el medio ambiente inmediato, pérdida o disminución de las interacciones sociales con los miembros humanos de la familia, pérdida del entrenamiento casero y alteraciones del ciclo sueño-vigilia. Las alteraciones cognitivas (como la pérdida del entrenamiento y la alteración de la orientación) y las modificaciones de la interacción social observadas en el perro con SDC, probablemente estén muy relacionadas con los signos descritos para la EA (2).

Diagnóstico

Además de los estudios anatomopatológicos *postmortem* de muestras encefálicas que confirmen microscópicamente la presencia de los cúmulos de β A (5); la identificación temprana de los signos de disfunción cognitiva, juega un papel crucial en el establecimiento de un buen pronóstico en términos de mejoramiento y extensión en la calidad de vida de los pacientes afectados, ya que la aparición de un deterioro cognitivo, pone de manifiesto la importancia de hacer seguimiento a las evaluaciones clínicas (2). Una forma efectiva de detectar esta condición en caninos con SDC, es a través de un cuestionario comportamental incluido en la clínica geriátrica rutinaria, no obstante, el estadio inicial de la enfermedad a menudo no es notificado por los propietarios (2,29).

Investigaciones previas (16,53) desarrollaron una serie de pruebas para clasificar el comportamiento de pacientes afectados, las cuales han sido utilizadas para evaluar la correlación entre los cambios comportamentales y anatomico-patológicos que son característicos de cerebros caninos afectados por SDC. Una de las pruebas más utilizadas es el test neurofisiológico sistemático que buscan clasificar el daño cognitivo del paciente afectado mediante la evaluación objetiva y cuantitativa de los déficits de aprendizaje y memoria, sin depender de los cuestionarios realizados a los propietarios. Esta evaluación es posible gracias a la implementación de tres objetivos específicos: identificación de los cambios cognitivos no subjetivos, que sean característicos del envejecimiento en los perros, caracterización de las bases neurobiológicas de la disminución en la capacidad cognitiva, debido al envejecimiento y elaboración de potenciales intervenciones con el objeto de suprimir o minimizar los efectos sobre la calidad de vida del animal (29,54-55).

Resultado del diseño de este tipo de pruebas, se han propuesto varias escalas y criterios de evaluación de demencia en perros (56), por ejemplo el índice de evaluación de demencia que discrimina entre normal, predemencia y demencia (39); la escala ARCAD donde se evalúa el comportamiento del perro indirectamente por medio de un cuestionario formal (evaluación de desórdenes cognitivos y afectivos relacionados con la edad-ARCAD) (57). Así mismo los perros geriátricos pueden ser

clasificados como normal, levemente lesionado o severamente lesionado, basándose en el desempeño de las pruebas cognitivas, donde estas categorías son análogas a la clasificación en humanos: normal, daño cognitivo leve y demencia (52). No obstante, la detección de la disfunción cognitiva depende del tipo de prueba realizada y el aumento en la variabilidad de las habilidades cognitivas de los perros afectados (2,12). De acuerdo con (29), la terminología actual de clasificación basada en los déficits cognitivos y los cambios comportamentales observados en perros geriátricos, es probable que necesite de un mayor perfeccionamiento o revisión por parte de los investigadores, ya que aún no es claro si la clasificación del comportamiento en perros examinados presenta un vínculo directo con las medidas clínicas y de laboratorio observadas en pacientes afectados con SDC, teniendo en cuenta que aquellos estudios que han incluido pruebas neuropsicológicas y cuestionarios para evaluar los cambios comportamentales, solo han sido realizados en un mismo grupo de perros (29).

Tratamiento

De tipo comportamental

Consecuencia de los desordenes asociados a la edad en perros, es la pérdida de los recuerdos adquiridos durante el entrenamiento casero o profesional y debido a esto, el perro puede perder su habilidad para realizar tareas simples o para responder comandos previamente aprendidos. Frente a tales cambios comportamentales observados en pacientes con SDC, la instauración de una terapia comportamental ha sido sugerida por algunos autores como una herramienta terapéutica adecuada y adicional al tratamiento farmacológico. Reeducar a perros con disfunción cognitiva, requiere paciencia y el uso de órdenes muy simples con una recompensa y es importante que el propietario inicie este re-entrenamiento lo antes posible, para evitar el establecimiento de comportamiento indeseados en la mascota (5,29).

Farmacológico

Parte del tratamiento farmacológico tiene como objetivo restablecer los niveles de neurotransmisores para evitar que el proceso degenerativo avance demasiado rápido. La mayor parte de tratamientos aún no han sido probados en perros, así que en la práctica clínica se hace necesario usar el criterio científico para ver cuales tratamientos funcionan y cuáles no. No obstante, existen algunas opciones disponibles como la selegilina, inhibidor selectivo e irreversible de la MAO B, que aumenta los niveles de dopamina y además posee efecto antioxidante, disminuye la muerte celular y favorece la síntesis de factores de crecimiento neuronal.

En cerebros caninos, la selegilina incrementa la 2-feniletilamina, la cual funciona como neuromodulador y potencializa las funciones de la dopamina y las catecolaminas (11,58). Uno de los llamativos entre los cambios comportamentales de SDC y EA se perfiló en un estudio que utilizó selegilina, donde se encontró una disminución en la progresión de los cambios degenerativos en pacientes con EA y un mejoramiento significativo en perros con SDC (27).

La regulación en la concentración del neurotransmisor acetilcolina ha mostrado ser la terapia farmacológica de mayor efectividad frente a la progresión de signos clínicos en personas con EA, para quienes además, las alternativas terapéuticas son amplias ya que han sido desarrollados productos uso clínico con actividad inhibidora de la acetilcolinesterasa como la tacrina, el donepezilo y la rivastigmina y el ITH4012 (59), que han mostrado su capacidad inhibidora y neuroprotectora *in vitro*. Estos productos prolongan la disponibilidad de acetilcolina en la sinapsis neuronal y mejoran significativamente el status cognitivo de pacientes con EA (2,11). No obstante, existen ciertos fármacos de uso extendido en casos de EA que aún no han sido implementados en la práctica clínica de SDC como la galantamina, un inhibidor de la acetilcolinesterasa y la memantina, antagonista de los receptores ionotrópicos, cuyos mecanismos de acción apuntan al restablecimiento de la neurotransmisión colinérgica y gabaérgica central (60).

Nutricional

Tras reconocer el papel de ROS en las enfermedades neurodegenerativas, se ha recomendado la inclusión en la dieta de suplementos nutricionales potencialmente valiosos a la hora de maximizar los beneficios de la terapia psicofarmacológica (61). Estudios recientes han investigado el papel de la suplementación alimenticia con sustancias antioxidantes frente al deterioro cognitivo observado en caninos geriátricos y los resultados sugieren que la suplementación nutricional es un componente valioso durante la práctica terapéutica en los casos de SDC, ya que se observan cambios comportamentales positivos (25,29,61). El beneficio que incluye el consumo de productos antioxidantes, se refiere a la potencialización de la función mitocondrial durante el proceso de envejecimiento, lo que resulta en disminución de la producción de ROS y estimulación de los sistemas antioxidantes (2,11,16,29), provocando un mejoramiento en la capacidad cognitiva de pacientes afectados por EA y SDC (62). Algunos autores sugieren que la ingesta de frutas y vegetales puede disminuir el riesgo de sufrir el decline cognitivo asociado a la edad en roedores, perros, e inclusive en humanos, atribuyendo esta propiedad a sus capacidades antioxidantes y antiinflamatorias (11,16). Los compuestos naturales de origen animal como el propóleo, se valoran por sus propiedades antioxidantes y neuroprotectoras (63), no obstante, aún no existen estudios que describan efectos positivos de este compuesto sobre SDC o EA. Para caninos existen en el mercado productos alimenticios suplementados como la dieta terapéutica de Hill's conocida como Prescription dietR Canine b/dR, (Hills Pet Nutrition, Topeka, KS), disponible para el tratamiento de disfunción cognitiva en perros senior. No obstante, para desarrollar una dieta suplementada con antioxidantes se debe tener en cuenta que la selección de los componentes, los rangos de dosis y la vía de administración, varían considerablemente entre especies. Así, la biodisponibilidad de cada producto hace que todas las especies se beneficien de los antioxidantes, pero no todas se benefician de los mismos antioxidantes (29).

Hábitos de vida más saludables

Para perros geriátricos afectados con SDC, el ejercicio físico, una correcta alimentación y la suplementación alimenticia, se constituyen como herramientas útiles para retrasar la aparición del

proceso y la velocidad de evolución del mismo. La actividad física mejora el flujo sanguíneo al cerebro reduciendo el riesgo de infarto, demencia y declive cognitivo. La actividad podría estimular el crecimiento de las células nerviosas en el hipocampo, la región del cerebro que participa en funciones de la memoria y según los expertos, ello ayudaría al cerebro a construir una especie de reserva para prevenir un futuro deterioro mental (5,11).

Existe evidencia científica donde se sugiere que los mayores niveles de actividad física pueden reducir el riesgo de demencia en la población humana. Un estudio reciente realizado en Italia, examinó una cohorte prospectiva basada en la población de 749 sujetos con edades mayores de 65 años que eran cognitivamente normales al inicio del estudio. La actividad física de base se midió a través de ejercicios como caminar, subir escaleras, actividades moderadas, actividades vigorosas y la actividad física total. Durante un promedio de 3,9 años de seguimiento, 54 sujetos desarrollaron EA y 27 sujetos desarrollaron demencia vascular. Así, actividades como caminar, la actividad física moderada, y la actividad física total, disminuyeron entre un 70-75%, el riesgo de padecer demencia, no obstante, no se encontró relación significativa entre las variables de ejercicio y el riesgo de la EA (64).

Conclusiones

El grave impacto social y económico que generan las enfermedades neurodegenerativas, ha hecho mucho más manifiesta la necesidad de investigar el origen, la fisiopatología y los factores de riesgo que predisponen a padecer estas enfermedades. Por ello, el uso de instrumentos alternativos de investigación, que puedan resultar particularmente útiles para el estudio de las enfermedades neurodegenerativas humanas, como el SDC, pueden permitir, por una parte, conocer el proceso fisiopatológico de estas enfermedades y, por otro lado, servir como modelos de prueba para el desarrollo de nuevas estrategias fármaco-terapéuticas para las patologías neurodegenerativas. Por esto, tras reconocer las similitudes y diferencias, que ocurren en los procesos demenciales de humanos y caninos, es posible considerar al perro como un modelo experimental válido para el estudio de las enfermedades humanas.

Financiación

Esta publicación contó con el apoyo económico de la Dirección de Investigaciones, Sede Bogotá. Universidad Nacional de Colombia.

**Diana Y. Gallego¹,
Judith Figueroa²,
Camilo A. Orozco²**

1. Médico Veterinario, Estudiante de Maestría Salud Animal

2. Docente

Departamento de Ciencias para la Salud Animal,
Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia,

Universidad Nacional de Colombia. Bogotá,

Grupo de Investigación en Farmacología y Fisiología Veterinaria

Correspondencia: caorozcos@unal.edu.co

Referencias

1. **Borrá D, Ferrer I, Pumarola.** Age-related Changes in the Brain of the Dog. *Vet Pathol.* 1999; 36: 202-211.
2. **Head E.** Brain aging in dogs: Parallels with human brain aging and Alzheimer's disease. *Vet Thera.* 2001; 2: 247-260.
3. **Koppang N.** Canine ceroid lipofuscinosis-a model for human neuronal ceroid lipofuscinosis and aging. *Mech Ageing Dev.* 1973; 2:421-445.
4. **Ruehl WW, Bruyette DS, De Paoli A, Cotman CW, Head E, Milgram NW, 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. *Prog Brain Res* 1995; 106:217-225.
5. **Pérez-guisado.** El Síndrome de disfunción cognitiva en el perro. In: Recvet 2007. URL: <http://www.veterinaria.org/revistas/recvet/n01a0407.html> [20.09.2009].
6. **Araujo JA, Studzinski CM, Milgram NW.** Further evidence for the cholinergic hypothesis of aging and dementia from the canine model of aging. *Prog. Neuropsychopharm. Biol. Psychiat.* 2005; 29: 411-422.
7. **Bonnie V, Lore I.** Canine Behaviors Associated with Hypothyroidism. *J Amer Anim Hos Asso.* 2003; 39: 431-434
8. **Frank D.** Cognitive Dysfunction in Dogs. In: Proceedings of the Hill's European Symposium on Canine Brain Ageing. Montreal, Canada 2002.
9. **Guimerá A, Gironés X, Cruz-Sánchez F.** Actualización sobre la patología de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Esp Patol.* 2002; 35: 21-48.
10. **Boutet I, Ryan M, Kulaga V, McShane C, Christie L, Freedman M, William N.** Age-associated cognitive deficits in humans and dogs: a comparative neuropsychological approach. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psyc.* 2005; 29: 433-441.
11. **Landsberg G.** Therapeutic agents for the treatment of cognitive dysfunction syndrome in senior dogs. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat.* 2005; 29: 471-479.
12. **Osella M, Re G, Odore M, Girardi C, Badino P, Barbero R, et al.** Canine cognitive dysfunction syndrome: Prevalence, clinical signs and treatment with a neuroprotective Natraceutical. *Applied Animal Behaviour Science.* 2007; 105: 297-310.
13. **Wang X, Ding H.** Alzheimer's disease: epidemiology, genetics, and beyond. *Neurosci Bull.* 2008; 24: 105-109.
14. **Ruehl WW, Hart BL.** Canine cognitive dysfunction. In: Dodman N, Shuster L, eds. *Psychopharmacology of animal behavior disorders.* Malden, Mass: Blackwell Scientific Publications, 1998; 283-304.
15. **Chan A, Nippak P, Murphey H, Ikeda-Douglas C, Muggenburg B, Head E, Cotman C, Milgram N.** Visuospatial impairments in aged canines (Canis familiaris): the role of cognitive behavioral therapy. *Behav. Neurosci.* 2002; 116: 443-454.
16. **Cotman C, Head E, Muggenburg B, Zicker S, Milgram N.** Brain aging in the canine: a diet enriched in antioxidants reduces cognitive dysfunction. *Neurobiology of Aging.* 2002; 23: 809-818.
17. **Cummings BJ, Cotman DW.** Image analysis of β -amyloid load in Alzheimer's disease and relation to dementia severity. *Lancet.* 1995; 346:1524-1528.
18. **Ikeda-Douglas, de Rivera C, Milgram M.** Pharmaceutical and other commercial uses of the dog model. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psyc.* 2005; 29: 355-360.
19. **Launer LJ, Andersen K, Dewey M, Lettenmeur L, Ott A, Amaducci L.** Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease. Results from EURODEM pooled analyses *Neurology.* 1999; 52: 74-78.
20. **Jorm A.** Risk factors for Alzheimer's disease. *Dementia.* Lodon, Arnold 2000.
21. **Martínez J.** Factores de riesgo y de protección de enfermedad de Alzheimer. Fronteras en la Enfermedad de Alzheimer. Madrid, Farmaindustria, 2002.
22. **Caermelli D, Swan GE, Reed T, Schellenberg GD, Christian JC.** The effect of Apolipoprotein e4 in the relationships of smoking and drinking to cognitive function. *Neuroepidemiology.* 1999; 18:125-133.
23. Organización de las Naciones Unidas ONU. Follow-up to the 2nd World Assembly on ageing: Report of the secretary-general 2009; <http://documents.un.org/mother.asp>.
24. American Veterinary Medical Association-AVMA, 2002. Overview of the 2002 household pet survey. 2002 U.S

- pet ownership and demographics sourcebook. American Veterinary Medical Association, Schaumberg, IL.
25. **Zicker S.** Cognitive and behavioral assessment in dogs and pet food market applications. *Progr Neuro-Psycho Biol Psyc.* 2005; 29: 455-459.
 26. **Gerosa R.** Geriatría canina: trastornos y lesiones orgánicas en perros de edad avanzada. Buenos Aires, Interamerica, 2007.
 27. **Neilson J, Hart B, Cliff K, Ruehl W.** Prevalence of behavioral changes associated with age-related cognitive impairment in dogs. *JAVMA.* 2001; 218: 1787-1791.
 28. **Cummings BJ, Head E, Ruehl WW, Milgram NW, Cotman CW.** The canine as an animal model of human aging and dementia. *Neurobiol Aging.* 1996; 17:259-68.
 29. **Head E, Zicker S.** Nutraceuticals, aging, and cognitive Disfunción. *Vet Clin Small Anim.* 2004; 34:217-228.
 30. **Walker LC.** Animal models of cerebral beta-amyloid angiopathy. *Brain Res Rev.* 1997; 25:70-84.
 31. **Avila J.** Las proteínas implicadas en la enfermedad de Alzheimer. Madrid, Farmaindustria. 2002.
 32. **Head E, Callahan H, Muggenburg BA, Cotman CW, Milgram NW.** Visual-discriminación learning ability and beta-amyloid accumulation in the dog. *Neurobiol Aging.* 1998; 19: 415-425.
 33. **Colle MA, Hauw J-J, Crespeau F, Uchiara T, Akiyama H, Checler F, et al.** Vascular and parenchymal Ab deposition in the aging dog: correlation with behavior. *Neurobiol Aging.* 2000; 21: 695-704.
 34. **Cummings BJ, Satou T, Head E, Milgram NW, Cole GM, Savage MJ, et al.** Diffuse plaques contain C-terminal ABeta 1-42 and not ABeta 1-40: Evidence from cats and dogs. *Neurobiol Aging.* 1996; 17: 653-659.
 35. **Arispe N, Pollard B, Rojas E.** Giant multilevel of α A deposition in the present study. Cation channels formed by Alzheimer disease amyloid betaprotein [a-beta-p-(1-40)] in bilayer membranes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:10573- 10577.
 36. **Lieberman D, Mody I, Pike C, Cotman C.** β -Amyloid (25-35) prolongs opening of NMDA channels through an intracellular pathway. *Society for Neuroscience* 1994; 20: 602.
 37. **Galdzicki Z, Fukuyama R, Wadhwani K, Rapoport S, Ehrenstein G.** β -Amyloid increases choline conductance of PC12 cells: Possible mechanism of toxicity in Alzheimer's disease. *Brain Research* 1994; 646: 332- 336.
 38. **Kimura H, Schubert D.** Amyloid beta-protein activates tachykinin receptors and inositol trisphosphate accumulation by synergy with glutamate, 1993. *Proc Natl Aca Sci,* 90; 7508-7512.
 39. **Landsberg G, Ruehl W.** Geriatric behavioural problems. In: Houpt, K. (Ed.), *Vet Cli NorthAme: Small Animal Practice.* WB Saunders, Philadelphia. 1997: 1537-1559.
 40. **Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM.** Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993; 90:7915-7922.
 41. **Kiatipattanasakul W, Nakamura S, Hossain M, Nakayama H, Uchino T, Shumiya S, et al.** Apoptosis in the aged dog brain. *Acta Neuropathol.* 1996; 92: 242-248.
 42. **Rofina JE, Singh K, Skoumalova-Vesela A, van Ederen AM, van Asten AJ, Wilhelm J, Gruys E.** Histochemical accumulation of oxidative damage products is associated with Alzheimer-like pathology in the canine. *Amyloid.* 2004; 11: 90-100.
 43. **Dimakopoulos A, Mayer R.** Aspects of Neurodegeneration in the Canine Brain. *J. Nutr.* 2002; 132: 1579S-1582.
 44. **Pugliese M, Gangitano C, Ceccariglia S, Carrasco J, Rodríguez M, Michetti F, et al.** Canine cognitive dysfunction and the cerebellum: Acetylcholinesterase reduction, neuronal and glial changes. *B. Resear.* 2007; 1139: 85-94.
 45. **Su JH, Anderson AJ, Cummings BJ, Cotman CW.** Immunohistochemical evidence for apoptosis in Alzheimer's disease. *Neuro Report.* 1994; 5: 2529- 2533.
 46. **Trojanowski JQ, Schmidt ML, Shin R-W, Bramblett GT, Goedert M, Lee VM-Y.** PHFT (A68): From pathological marker to potential mediator of neuronal dysfunction and degeneration in Alzheimer's disease. *Clin Neurosci.* 1993; 1:184-191.
 47. **Goedert M.** Tau protein and the neurofibrillary pathology of Alzheimer's disease. *Trends Neurosci.* 1993; 16: 460-65.
 48. **Alonso A, Grundke-Iqbali I, Barra HS, Iqbal K.** Abnormal phosphorylation of tau and the mechanism of

- Alzheimer neurofibrillary degeneration: Sequestration of microtubule-associated proteins 1 and 2 and the disassembly of microtubules by the abnormal tau. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94: 298-303.
49. Pérez J. La descripción de los ovollos neurofibrilares en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Esp Patol*. 2007; 40: 60-65.
 50. Ashford JW, Schmitt F, Kumar V. Diagnosis of Alzheimer's disease. In: Kumar V, Eisdorfer C, eds. *Advances in the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease*. New York: Springer Publishing Co. 1998; 111-136.
 51. Rinne JO. Muscarinic and dopaminergic receptors in ageing human brain. *Brain Res*. 1987;404: 161-168.
 52. Studzinski C, Araujo J, Milgram N. The canine model of human Cognitive aging and dementia: Pharmacological validity of the model for assessment of human cognitive-enhancing drugs. *Progr Neuro-Psychoph Biol Psych*. 2005; 29: 489-498.
 53. Rofina JE, van der Meer I, Goossens M, Secrèze M, Ederen van AM, Schilder M, Gruys E. Preliminary inquiry to assess behavior changes in aging pet dogs. IXth International Symposium on Amyloidosis. 2001; 464-466.
 54. 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.
 55. Adams B, Chan A, Callahan H, Siwak C, Tapp D, Ikeda-Douglas C, et al. Spatial learning and memory in the dog as a model of cognitive aging. *Behav Brain Res*. 2000; 108: 47-56.
 56. Uchino T, Kida M, Baba A, Ishii K, Okawa N, Hayashi Y, Shumiya S. Senile dementia in aged dogs and the diagnostic standards. Proceedings of the 17th Symposium of Japan Society for Biomedical Gerontology. *Biomed Gerontol*. 1995; 19: 24-31.
 57. Pageat P. Description, clinical and histological validation of the A.R.C.A.D. score (evaluation of age-related cognitive and affective disorders). *Proc Third International Congr Vet Behav Med*. 2001; 83.
 58. Campbell S, Trettien A, Kozan B. A non comparative open-label study evaluating the effect of selegiline hydrochloride in a clinical setting. *Vet. Ther*. 2001; 2: 24-39.
 59. Orozco C, de los Ríos C, Arias E, León R, García A, Marco J, et al. (Ethyl 5-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4-phenylbenzol[1,8]naphthyridine-3-carboxylate), a Novel Acetylcholinesterase Inhibitor with Calcium Promotor and Neuroprotective Properties. *J pharmacol exp ther*. 2004 ;310: 987-994.
 60. Orozco C, Ríos C, García A. Neuroprotección y demencias: receptor nicotínico versus receptor NMDA. Madrid, Farmaindustria. 2002.
 61. Head E. Oxidative Damage and Cognitive Dysfunction: Antioxidant Treatments to Promote Healthy Brain Aging. *Neurochem Res*. 2009; 34:670-78
 62. Head E, Liu J, Hagen T, Muggenburg B, Milgram N, Ames B, Cotman C. Oxidative damage increases with age in a canine model of human brain aging. *J. Neurochem*. 2002; 82: 375-381.
 63. Shimazawa M, Chikamatsu S, Morimoto N, Mishima S, Nagai H, Hara H. Neuroprotection by Brazilian Green Propolis against In vitro and In vivo Ischemic Neuronal Damage. *Ecam*. 2005; 2: 201-207.
 64. Ravaglia G, Forti P, Lucicesare A, Pisacane N, Rietti E, Bianchin M, et al. Physical activity and dementia risk in the elderly: findings a prospective Italian study. *Neurology*. 2008; 70:1786-1794.