



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS

Monografía

**ETIOPATOGENIA DEL
SÍNDROME DE DISFUNCIÓN COGNITIVA CANINA**

Bárbara Camila Valenzuela Fernández

Memoria para optar al
Título Profesional de
Médico Veterinario
Departamento de Patología Animal

Profesor Guía: Gustavo Adolfo Farías Roldán

Universidad de Chile

Santiago de Chile

2023



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS

Monografía
ETIOPATOGENIA DEL
SÍNDROME DE DISFUNCIÓN COGNITIVA CANINA

Bárbara Camila Valenzuela Fernández

Memoria para optar al
Título Profesional de
Médico Veterinario
Departamento de Patología Animal

Nota Final:

Profesor Guía	Dr. Gustavo Farías R.
Profesor Corrector	Dr. Ricardo Olivares P-M
Profesor Corrector	Dr. Diego Elgueda G.

Santiago de Chile
2023

Agradecimientos

En primer lugar, quiero partir agradeciendo a mi pareja Dante, por brindar su apoyo sin condiciones, respetando mis tiempos e iluminando mis días grises, por creer más que yo en mis capacidades y jamás dudar que lo lograría. En conjunto, a nuestra hija Florencia, por ser la fuente más pura de inspiración, darle sentido a mi vida y permitirme sanar para ser cada día mejor.

A mi familia, principalmente a mi madre Patricia, por ser un ejemplo de superación en la vida, apoyarme incondicionalmente para cumplir mis objetivos académicos y personales, gracias por el cariño, el soporte material y económico para poder cumplir con esta etapa.

Agradezco a mi profesor guía Gustavo Farías por su sabiduría, paciencia y realizar las correcciones precisas que me permiten estar en plenitud con esta monografía, por siempre estar para responder una duda y respetar mis tiempos de trabajo sin juzgar.

Finalmente, a Eli, alias Babau, mi fuente de inspiración inicial, tu paso por esta vida fue efímero, pero siempre estarás en mi corazón. Ahora que entendemos que ocurrió, espero que con los conocimientos y con tu guía, podamos ayudar a otros perritos con SDCC.

Índice

Índice	ii
Índice de Tablas.....	iv
Índice de Figuras	iv
Abreviaciones	v
Resumen	vi
Abstract.....	vii
Introducción.....	1
Revisión Bibliográfica.....	2
Generalidades	2
Epidemiología.....	6
Signos clínicos.....	6
Factores de riesgo	8
Objetivos.....	9
Objetivo general	9
Objetivos específicos.....	9
Materiales y Métodos	10
Materiales	10
Clasificación y valoración de la Información.....	10
Métodos	12
Selección de las publicaciones	12
Organización de antecedentes y redacción.....	13
Resultados.....	15
Relación con la EA.....	21
Diagnóstico.....	23
Tratamiento.....	27
Discusión	32
Etiopatogenia del SDCC.....	32
Estrés Oxidativo	33
Placas seniles	33
Proteína Tau.....	35

Cortisol	36
Orexinas.....	36
Relación entre el SDCC y la EA.	37
Métodos de diagnóstico para el SDCC.....	38
Tratamientos para el SDCC.....	41
Conclusiones.....	43
Bibliografía.....	45

Índice de Tablas

Tabla 1. Afección del declive cognitivo según la región del cerebro afectada.....	3
Tabla 2. Cantidad de fuentes bibliográficas consultadas, según tipo de fuente y número de ellas que son actuales (publicados desde el año 2010).	11
Tabla 3. Valoración de las revistas de las publicaciones de los artículos revisados.....	11
Tabla 4. Grado de diseño experimental. Valoración de los artículos consultados	12
Tabla 5. Fuentes bibliográficas distribuidas según año y número total de publicaciones dentro del mismo periodo	12
Tabla 6. Cantidad de fuentes bibliográficas consultadas, según tipo de fuente y número de ellas que son actuales.	15
Tabla 7. Valoración de las Revistas de las publicaciones de los artículos revisados	16
Tabla 8. Factor de impacto de las revistas utilizadas.....	17
Tabla 9. Número de fuentes bibliográficas utilizadas, para la descripción de los objetivos específicos.....	19
Tabla 10. Grado de diseño experimental	19
Tabla 11. Distribución de los artículos de revisión según año y número total de publicaciones dentro del mismo año.....	20
Tabla 12. Características patológicas entre SDCC y EA.....	22
Tabla 13. Escala de Demencia Canina (CADES).....	25
Tabla 14. Tratamientos y/o terapias más comunes usadas en el SDCC	28

Índice de Figuras

Figura 1. Distribución en porcentajes de los artículos de revisión según año y número total de publicaciones dentro del mismo año.....	21
Figura 2. Palabras claves de los artículos científicos citados en esta monografía	22
Figura 3. Métodos de apoyo diagnóstico complementario.....	26

Abreviaciones

- AAC: Angiopatía Amiloide Cerebral
- A β : Placas beta- Amiloide
- DHA: Ácido docosahexaenoico
- DHEA: Dehidroepiandrosterona
- FI: Factor de Impacto
- EA: Enfermedad de Alzheimer
- JCR: *Journal Citation Reports*.
- LCR: Líquido Céfalo Raquídeo
- MAO: Monoaminooxidasa
- ONF: Ovillos Neuro Fibrilares
- PET: Tomografía por Emisión de Positrones
- PPA: Proteína Precursora Amiloide
- PL: Punción Lumbar
- PS: Placas Seniles
- SDCC: Síndrome de Disfunción Cognitiva Canina
- RMN: Resonancia Magnética Nuclear
- ROS: Especies Reactivas de Oxígeno
- TAC: Tomografía Axial Computarizada

Resumen

El envejecimiento cerebral y los trastornos neurodegenerativos en perros, generan cambios en la función cognitiva afectando al aprendizaje y la memoria. Es por ello que, el objetivo principal de esta monografía es la descripción actualizada del Síndrome de Disfunción Cognitiva Canina (SDCC), considerando la relación con la enfermedad de Alzheimer (EA) en humanos, su diagnóstico y tratamiento.

Se recopilaron 80 publicaciones, de las cuales, según los criterios de inclusión y exclusión fijados para poder cumplir con los objetivos de esta monografía, se seleccionaron, analizaron y estudiaron, en extenso, 61 de éstas, de las cuales 57 fueron artículos científicos, 2 libros de medicina veterinaria, 1 tesis y 1 recurso en línea.

En relación con lo analizado y discutido se puede concluir que: I) La etiopatogenia es consistente entre todos los autores, siendo un conjunto de alteraciones neurológicas y conductuales las que originan el SDCC. II) Según la relación con la EA, se desprende que el modelo canino, es importante para el estudio de procesos degenerativos, ya que, se describe como dos facetas de una misma enfermedad. III) Para un diagnóstico adecuado, se debe diferenciar el envejecimiento normal del patológico y el uso de encuestas a los tutores puede ser una alternativa útil y económica, para una mejor aproximación diagnóstica. IV) El tratamiento es paliativo y busca mejorar la calidad de vida de los pacientes con SDCC. Es por lo que la prevención resulta fundamental, sin embargo, no hay mucha evidencia científica sobre métodos preventivos eficaces para el SDCC.

Palabras Claves: Disfunción cognitiva; Enfermedad de Alzheimer; Demencia canina.

Abstract

Brain aging and neurodegenerative disorders in dogs generate changes in cognitive function, affecting learning and memory. Thus, the main objective of this monograph was to provide an updated description of Canine Cognitive Dysfunction Syndrome (CCDS) considering the relationship with Alzheimer's disease (AD), in human, its diagnosis and treatment.

A total of 80 publications were collected, of which, according to the inclusion and exclusion criteria established to meet the objectives of this monograph, 61 of these were extensively analyzed and studied, of which 57 were scientific articles, 2 veterinary medicine books, 1 thesis and 1 online resource

In relation to what has been analyzed and discussed, it can be concluded that I) The etiopathogenesis is consistent among all the authors, being a set of neurological and behavioral alterations those that form the SDCC. II) According to the relationship with AD, it can be deduced that the canine model is essential for the study of degenerative processes since it is described as another manifestation of the same disease. III) For an adequate diagnosis, normal aging must be differentiated from pathological, and the use of surveys to tutors can be a useful and low-cost alternative for a better diagnostic approach. IV) The treatment is palliative and seeks to improve the quality of life of patients with CCDS, which is why prevention is essential, however, there is not much scientific evidence on effective preventive methods for CCDS.

Keywords: Cognitive dysfunction; Alzheimer's disease; Canine dementia

Introducción

Es un hecho que, gracias a los avances en medicina veterinaria, la esperanza de vida de los animales de compañía se ha visto incrementada, especialmente en los perros, debido al aumento en los cuidados por parte de los propietarios. Esto ha permitido dar cuenta de condiciones propias del envejecimiento, dando paso a enfermedades asociadas al envejecimiento cerebral en los perros.

Actualmente, el Síndrome de Disfunción Cognitiva Canina (SDCC) o "demencia canina", es un síndrome neuroconductual en los perros, que representa un grave problema de salud en las mascotas de edad avanzada, lo que se traduce en una gran preocupación para sus dueños, puesto que, se caracteriza por deficiencias en la memoria y de la conciencia espacial, así como también, cambios en las interacciones sociales y en los ciclos de sueño/vigilia, aumentando de esta manera, la dependencia física y emocional de las mascotas con sus tutores.

Sumado a lo anterior, cabe destacar que, según la fisiopatología descrita por diversos autores, el SDCC en perros es similar a la Enfermedad de Alzheimer (EA) en humanos, y ambas enfermedades del envejecimiento implican patogenias degenerativas, donde el depósito del péptido β -amiloide en las neuronas dificulta la unión sináptica a nivel cerebral, por lo tanto, se puede considerar que el SDCC es un modelo patológico clave para el estudio de la EA, lo cual aumenta la importancia del conocimiento de este síndrome en la medicina veterinaria actual..

A razón de lo indicado, se consideró de interés recopilar la información actualizada del SDCC, para describir su etiopatogenia, el diagnóstico y los tratamientos de este síndrome, como también, su relación con la EA. Siendo así, esta monografía, un aporte para la medicina veterinaria y principalmente, un apoyo para la práctica clínica en perros de edad avanzada.

Revisión Bibliográfica

Las recientes mejoras en el cuidado médico veterinario y la preocupación exponencial de los dueños sobre sus mascotas, han aumentado la esperanza de vida de los perros en la actualidad, por lo que existe una importancia cada vez mayor en el tratamiento y manejo de las enfermedades relacionadas con el paso del tiempo en el organismo (González-Martínez *et al.*, 2012).

Recién en la década de los 90, se describió una patología relacionada con la edad en los caninos mayores de 7 años, que se define como un declive en las funciones cerebrales, la cual fue denominada como Síndrome de Disfunción Cognitiva Canina (SDCC). Esto, hace referencia a cambios en el comportamiento, que no son atribuibles a condiciones médicas generales como neoplasias o fallas orgánicas (Cummings *et al.*, 1996; Soto-Madrid, 2011).

El SDCC, se define como una enfermedad neurodegenerativa progresiva, que afecta el sistema nervioso central de los animales de compañía, manifestándose con cambios de comportamiento, problemas de aprendizaje, falta de memoria, disminución de los estados de conciencia (respuesta a los estímulos) y confusión constante. El SDCC, puede afectar gravemente el bienestar de los animales y el vínculo dueño-mascota, lo que en última instancia puede llevar a una disminución en la esperanza de vida en los perros (Ansari Mood *et al.*, 2018; Dewey *et al.*, 2019).

Además de representar un grave problema de salud para los perros de edad avanzada, según estudios actualizados, se estima que la prevalencia de SDCC es extremadamente alta, desde un 28% en perros de 11 a 12 años, a un 68% en perros mayores de 15 años (Madari *et al.*, 2015).

Generalidades

Con el paso del tiempo en los mamíferos, específicamente entre los 8 y 11 años de edad en los caninos, se ha descrito una disminución en el volumen del tejido a nivel de la corteza cerebral y se observa una pérdida de neuronas dentro del hipocampo, lo que puede

deberse a una baja en la tasa de reemplazo neuronal, en respuesta a un proceso neurodegenerativo (Noh *et al.*, 2017; Landsberg *et al.*, 2018).

Se ha observado atrofia cerebral, cambios volumétricos del lóbulo frontal e hipocampo, dilatación ventricular, adelgazamiento del parénquima y cambios en la sustancia blanca en el cerebro canino envejecido, como una disminución significativa de la adhesión intertalámica (Ozawa *et al.*, 2016; Noh *et al.*, 2017).

Como lo indica la Tabla 1, la afección del declive cognitivo depende de la región del cerebro afectada. La corteza prefrontal es generalmente el sitio de inicio de la enfermedad y se disemina progresivamente a las cortezas parietal y occipital, correlacionándose las lesiones en ciertas regiones del cerebro, con ciertos cambios conductuales (Mihevc y Majdic, 2019). Se describe que, daños en el hipocampo, tálamo e hipotálamo, producen los síntomas de disfunción cognitiva, déficit de memoria y cambios en el aprendizaje (Mihevc y Majdic, 2019; Amadei *et al.*, 2021).

Tabla 1. Afección del declive cognitivo según la región del cerebro afectada

Región cerebral	Declive cognitivo
Corteza Prefrontal	Cambios de comportamiento, pérdida de comportamiento previamente aprendido, disminución de habilidades motoras, disminución de la capacidad de atención y del control de impulsos (Temor, agresión, ritmo, estereotipas, inquietud motora).
Corteza Frontal	Cambios de las funciones ejecutivas (complejo de memoria y trabajo)
Corteza parietal	Asociación sensorial alterada, problemas de aprendizaje y memoria.
Corteza Occipital	Aprendizaje y memoria afectada (área de asociación y corteza visual).
Corteza temporal	Memoria visual y auditiva afectada (reconocimiento facial y vocal)
Hipocampo	Cambios en los ciclos de sueño-vigilia, control del apetito y memoria de trabajo.
Vasos, capilares y arterias	Menor velocidad de percepción y memoria

(Mihevc y Majdic, 2019)

El cerebro es particularmente vulnerable al daño oxidativo, esto debido a su alta tasa de consumo de oxígeno, altos requerimientos de energía, alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados y su relativa menor capacidad antioxidante, en comparación con otros órganos. Normalmente, el 2% del oxígeno consumido por las células durante la fosforilación oxidativa, se convierte en especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que sugiere que el daño oxidativo, puede ser un factor temprano en la patogenia de la enfermedad y que, están asociados con la gravedad de la disfunción en perros y gatos (Head, 2009).

El genoma mitocondrial está involucrado en la patogenia de estas enfermedades, porque la actividad de los complejos de la cadena respiratoria está reducida. Estas deficiencias están asociadas con un desequilibrio oxidativo-antioxidante, en el que, las alteraciones subyacentes en el metabolismo energético conducen a la degeneración celular. Se ha demostrado que, tanto la disfunción mitocondrial como la apoptosis, contribuyen al desarrollo y progresión de enfermedades mitocondriales y degenerativas (Dewey *et al.*, 2019; Mihevc y Majdic, 2019).

En la corteza cerebral y en el hipocampo de caninos, que se han diagnosticado con SDCC, se han detectado depósitos de placas de la proteína amiloide a nivel neuronal y en infiltrados perivasculares, similares a los encontrados en pacientes con EA, la cual es una de las patologías neurodegenerativas más comunes asociadas a la edad en humanos (Yu *et al.*, 2011).

Las placas seniles (PS), características del sistema nervioso central, son estructuras esféricas a la histopatología que se encuentran en el espacio extraneural de las células nerviosas (Borghys *et al.*, 2017; Rusbridge *et al.*, 2018), Consiste en un péptido variable entre 39 y 43 aminoácidos de longitud y 4-6 kDa de tamaño. Estas PS, son producto natural del metabolismo de la Proteína Precursora Amiloide (PPA), la cual es una proteína integral de membrana concentrada en la sinapsis neuronal (González-Martínez *et al.*, 2011; Landsberg *et al.*, 2017; Rusbridge *et al.*, 2018). Las PS, también conocidas como placas beta-amiloide ($A\beta$), cuya secuencia de aminoácidos es idéntica en humanos y perros, pueden tomar diferentes formas moleculares, dentro de ellas, la forma de oligómero es particularmente tóxica para la función sináptica (Yu *et al.*, 2011).

Aún no está claro si el daño oxidativo puede llevar al depósito de placas A β o a la inversa, pero según un estudio en roedores, un aumento en la PPA, se correlaciona con un aumento en la peroxidación lipídica y a su vez, existe evidencia de que las propias placas A β pueden causar daño oxidativo y disfunción mitocondrial, generando un daño oxidativo progresivo en lípidos, proteínas y ADN (Davis y Head, 2014).

Además de la similitud en el depósito de placas A β , se ha demostrado que en el cerebro de los perros diagnosticados con SDCC, en todas las áreas de la corteza cerebral se encuentra la proteína Tau hiperfosforilada, específicamente en el sitio Ser 396 (Yu *et al.*, 2011; Ling, 2018). Esta proteína forma parte importante del citoesqueleto de neuronas, ya que, su función principal es la de otorgar estabilidad a los microtúbulos, manteniendo así la forma celular. La proteína Tau, es la principal representante de una clase de proteínas asociadas a microtúbulos comúnmente denominadas MAPs, por sus siglas en inglés (*microtubule-associated proteins*). Esta proteína, promueve el proceso de hiperfosforilación que lleva a la formación de filamentos pareados helicoidales, saturando el citoplasma y produciendo la destrucción de microtúbulos y neurofilamentos, promoviendo así, la disfunción del citoesqueleto (Briones *et al.*, 2010; Yu *et al.*, 2011; Spillantini y Goedert, 2013; Ling, 2018).

Esta proteína, en su estado fisiológico normal, forma parte importante del citoesqueleto de neuronas, ya que su función principal es la de otorgar estabilidad a los microtúbulos, manteniendo así la forma celular. Por mecanismos desconocidos, la proteína Tau sufre fosforilaciones anormales, las que afectan su función biológica normal y de esta forma comienzan a generarse agregados proteicos u ovillos neurofibrilares (ONF), que son característicos en pacientes con EA (Azkona *et al.*, 2009; González-Martínez *et al.*, 2012). Correspondientemente, se ha descrito que el sitio Ser396 de la proteína Tau, es crítico para el correcto ensamble microtubular, y su fosforilación patológica reduce la afinidad de esta proteína con los microtúbulos (Azkona *et al.*, 2009; Yu *et al.*, 2011).

Sin embargo, en el cerebro canino con SDCC, junto con el aumento de p-tau Ser396, se encuentran ubiquitinas incorporadas en agregados proteicos, lo que se correlaciona con varias enfermedades neurodegenerativas en humanos. Estos agregados probablemente se

forman debido a cambios estructurales en la proteína Tau (Yu *et al.*, 2011), ya que las ubiquitinas son péptidos encargados de dirigir el reciclaje proteico hacia el proteosoma, proceso denominado Ubiquitinación (Briones *et al.*, 2010). Los niveles de Ubiquitinas aumentan significativamente en pacientes con SDCC y la colocalización de éstas con p-tau Ser396, es directamente proporcional al daño oxidativo cerebral en humanos con EA y perros con SDCC (Yu *et al.*, 2011).

Epidemiología

Varios estudios han demostrado que el SDCC es muy común y está subdiagnosticado, teniendo un impacto significativo en la vida de los perros mayores y sus dueños (Salvin *et al.*, 2011). Aunque muchos estudios lo han identificado como un problema común en perros mayores, su prevalencia aún no se ha establecido en muchos países de Europa o América, pero según un estudio que incluyó a 180 caninos, con edades comprendidas entre los 11 y los 16 años, indicó que el 28 % de los perros de 11 a 12 años, experimentaron cambios de comportamiento asociados con SDCC, lo que sugiere que, al igual que en los humanos, el aumento de la edad es un factor determinante en la prevalencia de enfermedades neurodegenerativas (Azkona *et al.*, 2009; Landsberg *et al.*, 2017).

Con respecto al género, la incidencia de cambios de comportamiento relacionados con SDCC fue mayor en hembras (76%) que en machos (65%), asociado a un posible efecto hormonal, sin embargo, aún faltan ensayos clínicos para confirmar esta teoría (Azkona *et al.*, 2009; Landsberg *et al.*, 2011, 2017).

Signos clínicos

La cognición en los animales se define como aquellos procesos mentales de percepción, conciencia, razonamiento, aprendizaje, memoria y toma de decisiones, que permiten a éstos procesar la información obtenida del entorno, así como aquella adquirida mediante la experiencia, para tomar decisiones, comunicarse, realizar acciones adaptativas, y finalmente generar y controlar la conducta. En este sentido, los déficits cognitivos observados en el SDCC, se refieren a una disminución de la capacidad para adquirir, procesar y retener la información necesaria para tomar decisiones y regular la conducta, lo que

conduce a un cambio patológico en el comportamiento (Rosado *et al.*, 2012; Davis y Head, 2014).

Los signos de alteraciones del comportamiento en perros mayores, a veces se consideran características normales del proceso de envejecimiento; sin embargo, es importante distinguir entre estas disminuciones leves en la actividad psicomotora o "envejecimiento normal" y aquellas asociadas con deficiencias graves en los procesos cognitivos, es decir, "envejecimiento patológico (Osella *et al.*, 2007; Davis y Head, 2014)

Por lo anterior, los signos clínicos en perros con SDCC, son la desorientación, alteraciones en las interacciones sociales con sus propietarios, con otras mascotas y con el medio ambiente, trastornos en el ciclo de sueño/vigilia y cambios en su actividad diaria (Araujo *et al.*, 2008; Landsberg *et al.*, 2012; 2017).

Sin embargo, los déficits de aprendizaje o de memoria en perros con SDCC, son difíciles de reconocer, excepto en perros que han sido entrenados para un alto nivel de rendimiento (por ejemplo, perros de servicio, perros entrenados para tareas de detección) o por dueños altamente perceptivos y atentos a los cambios de sus mascotas (Landsberg *et al.*, 2012).

Gimeno-Bayón *et al.*, en el 2012, describieron que, para orientar a un diagnóstico clínico de SDCC al momento de la consulta, los médicos veterinarios deben enfocarse en los siguientes signos:

- Disminuye o cambia la reactividad a los estímulos rutinarios.
- Confusión o desorientación.
- Cambios en los comportamientos de deposición, que van desde esporádicos, eliminación inapropiada a la incontinencia.
- Disminución de la interacción con los propietarios.
- Incremento de la irritabilidad.
- Lentitud en obedecer órdenes.
- Alteración en los ciclos de sueño/vigilia.
- Disminución de la capacidad de respuesta a la percepción sensorial.
- Cambios en la capacidad para resolver problemas.
- Olvido de comportamientos aprendidos previamente.

También pueden surgir nuevos miedos o fobias que inicialmente no estaban presentes, limitando las interacciones sociales de las mascotas. Asimismo, se pueden observar signos de ansiedad por separación, agresividad y problemas obsesivo-compulsivos, lo que puede conducir a relaciones sociales desorganizadas (Vite y Head, 2014; Zanghi *et al.*, 2016) y llevar a algunos dueños a negarse a cuidar a sus mascotas, aumentando así el riesgo de abandono (Gunn-Moore *et al.*, 2018).

Factores de riesgo

Según Ansari *et al.*, 2018, las hembras caninas esterilizadas y los machos castrados, son significativamente más propensos al SDCC que los perros enteros. Las hembras, por otra parte, tienen mayor riesgo de desarrollar SDCC, lo que representa una posible función de las hormonas en el desarrollo de dicho síndrome. Además, los autores sugieren que, para perros machos enteros, la presencia de testosterona circulante podría ralentizar el proceso de deterioro cognitivo, de la misma forma que se cree que el estrógeno podría tener un papel similar en las hembras enteras (Guerreiro y Bras, 2015; Ansari Mood *et al.*, 2018).

Se describe que, en cuanto al peso corporal, este no tiene efectos significativos en relación con la prevalencia de la enfermedad. De la misma forma, no se han descrito pruebas que sugieran una correlación directa entre la raza o el tamaño de los perros con SDCC (Ansari Mood *et al.*, 2018).

En humanos, los factores de riesgo para la EA son diversos y van desde el nivel educacional en la vida temprana, hipertensión, obesidad, pérdida de audición, lesión cerebral traumática y abuso de alcohol, tabaquismo, depresión, inactividad física, aislamiento social, diabetes y contaminación del aire, que pueden contribuir a un mayor riesgo de demencia. Existe buena evidencia para todos estos factores de riesgo, aunque algunos factores de la vejez, como la depresión, posiblemente tengan un impacto bidireccional y también sean parte del pródromo de demencia (Livingston *et al.*, 2020).

A razón de lo anteriormente expuesto, se plantearon los siguientes objetivos de la presente monografía,

Objetivos

Objetivo general

Recopilar información actualizada del Síndrome de Disfunción Cognitiva Canina (SDCC), en relación con su etiopatogenia y características clínicas

Objetivos específicos

1. Describir la etiopatogenia actualizada del SDCC.
2. Relacionar el SDCC y EA
3. Describir los métodos de diagnóstico actualizados para el SDCC.
4. Identificar los tratamientos actualizado para el SDCC

Materiales y Métodos

Materiales

Con el fin de actualizar la etiopatogenia del SDCC, se realizó, una revisión bibliográfica sistemática de artículos científicos, seleccionando principalmente publicaciones posteriores al año 2010.

Para lo anterior, se utilizaron revistas científicas seleccionadas a través de la búsqueda electrónica sistemática, en la base de datos de bibliotecas virtuales como Catálogo Bello y /o Biblioteca digital de la Universidad de Chile y libros de Medicina Veterinaria. Dentro de los motores de búsqueda que se emplearon en esta investigación, están *ScienceDirect*, *Wiley Online Library*, *SpringerLink*, *Medline* y *SciELO*.

Para la búsqueda de información, se utilizaron las siguientes palabras claves:

- Disfunción Cognitiva (*Cognitive dysfunction*).
- Geriatria Canina (*Canine Geriatrics*).
- Geriatria Veterinaria (*Veterinary Geriatrics*).
- Neurología Canina (*Canine neurology*).
- Neurología Veterinaria (*Veterinary neurology*).
- Enfermedad de Alzheimer (*Alzheimer's disease*).

Clasificación y valoración de la Información

La bibliografía seleccionada y consultada, se clasificó según el tipo de fuente y los años de publicación (Tabla 2). Los artículos de revistas científicas revisados se valoraron según la calidad de la fuente bibliográfica, mediante el factor de impacto de la revista, que es un instrumento útil para comparar y evaluar la importancia relativa de cada revista, según las citas recibidas por los artículos que publican (Tabla 3).

Para los casos clínicos encontrados (Tabla 4), estos se valoraron según el grado de diseño experimental, basados en lo que indica el Centro de Medicina basada en la evidencia de la Universidad de Oxford, 2009.

Tabla 2. Cantidad de fuentes bibliográficas consultadas, según tipo de fuente y número de ellas que son actuales (publicados desde el año 2010).

Tipo de fuente bibliográfica	Número de fuentes bibliográficas consultadas	Número de fuentes bibliográficas, publicadas desde el 2010 en adelante	Número de fuentes bibliográficas, publicadas anterior al año 2010
Libros de Medicina Veterinaria			
Artículos Científicos			
Tesis/Memorias de Título			
Recursos en línea			
Total			

(Elaboración propia)

Tabla 3. Valoración de las revistas de las publicaciones de los artículos revisados.

Valor de la publicación	Jerarquía de la Revista	Número de artículos revisados
I	<i>Journal Citation Reports ISI (Web of Science)</i>	
II	<i>SciELO (Scientific Electronic Library Online)</i>	
III	Revistas con comité editor	
IV	Revistas sin comité editor	

(Elaboración propia)

Tabla 4: Grado de diseño experimental. Valoración de los artículos consultados

Grado de diseño experimental	Categorías de estudios de SDCC	Número de artículos revisados
I	Ensayos clínicos prospectivos	
II	Serie de casos retrospectivos (n>10)	
III	Serie de casos retrospectivos (n<10)	
IV	Reporte de caso, de paciente único; opinión experta	

(Modificado de Universidad de Oxford, 2009)

Además, las fuentes bibliográficas se distribuyeron según año y número total de publicaciones dentro del mismo periodo para determinar el año con mayor número de publicaciones citadas (Tabla 5).

Tabla 5: Fuentes bibliográficas distribuidas según año y número total de publicaciones dentro del mismo periodo

Año	Total	Referencias

(Elaboración Propia)

Métodos

Selección de las publicaciones

Para poder cumplir con los objetivos de esta monografía se incorporaron criterios de inclusión y exclusión a todos los artículos analizados:

- Criterios excluyentes: artículos y libros con más de 10 años de antigüedad, a no ser que fueran necesarios para la definición de conceptos, y los que no contenían información atinente para cumplir los objetivos planteados. Además, se excluyeron todos los artículos o libros que no estuvieran publicados en inglés o español.
- Criterios incluyentes: los estudios que estaban orientados a la descripción del SDCC, su relación con la EA, el diagnóstico y/o tratamiento. Sin embargo, como

principal criterio de inclusión, fueron aquellos estudios que abarcaban con mayor profundidad la etiopatogenia del SDCC.

La extracción de datos fue realizada por un único investigador y la información recopilada, se ordenó según la fecha de publicación y la relevancia de la información para esta investigación. Los datos obtenidos fueron referentes a la descripción del SDCC, dando énfasis a la revisión de todas las publicaciones que explicaran la etiopatogenia de la enfermedad, los signos clínicos, el diagnóstico y los tratamientos.

Se garantizó la rigurosidad científica de la presente investigación, consultando artículos publicados en diferentes bases de datos reconocidas dentro del ámbito médico como son: *Ebsco*, *Pubmed*, *SciELO* y *Elsevier* tomando estudios en inglés y español, publicados durante este periodo y evaluando el factor de impacto de las revistas, de los artículos seleccionados según “*Journal Citation Reports*” (JCR).

Organización de antecedentes y redacción

Se realizó una recopilación sistemática de la información sobre el SDCC, en perros geriatras o de edad avanzada, la que se clasificó y distribuyó, estructurando el escrito de la siguiente manera:

1. Resumen: se sintetizó el principal contenido de esta monografía.
2. Introducción: se describió la importancia del trabajo realizado.
3. Revisión Bibliográfica:
 - a. Generalidades y etiopatogenia del SDCC
 - b. Epidemiología sobre el SDCC
 - c. Signos clínicos del SDCC
 - d. Factores de Riesgo descritos para el SDCC
4. Objetivos: se describió el objetivo general y los específicos del proyecto.
5. Materiales y Métodos: se plantearon los elementos usados para el desarrollo de la monografía.

6. Resultados: se clasificó y distribuyó la bibliografía seleccionada por año de publicación y autores, utilizando tablas para la valorización de la información.
7. Discusión: se examinaron los resultados y se realizó un análisis crítico de éstos, dentro del marco de los objetivos planteados en esta monografía.
 - a. Se describió la etiopatogenia del SDCC.
 - b. Se caracterizó la relación entre el SDCC con la EA.
 - c. Se describieron los diferentes métodos diagnósticos descritos en la literatura.
 - d. Se analizó y describió el tratamiento y/o terapias, utilizados actualmente para el SDCC.
8. Conclusión: en base a los diferentes puntos de la discusión formulada, se establecieron las principales conclusiones, cumpliendo con los objetivos específicos de esta monografía.
9. Bibliografía

Resultados

De 80 artículos científicos consultados, tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron un total de 61 publicaciones para el desarrollo de esta monografía. Los 61 trabajos se clasificaron y distribuyeron según, el tipo de fuente bibliográfica y los años de publicación (Tabla 6). De esto podemos desprender que 51 fuentes bibliográficas son artículos científicos desde el 2010 en adelante y sólo 6 de éstos, son posteriores al 2010.

Tabla 6. Cantidad de fuentes bibliográficas consultadas, según tipo de fuente y número de ellas que son actuales (publicados desde el año 2010).

Tipo de fuente bibliográfica	Número de fuentes bibliográficas consultadas	Número de fuentes bibliográficas, publicadas desde el 2010 en adelante	Número de fuentes bibliográficas, publicadas anterior al año 2010
Libros de Medicina Veterinaria	2	2	0
Artículos Científicos	57	51	6
Tesis/Memorias de Título	1	1	0
Recursos en línea	1	0	1
Total	61	54	7

(Elaboración Propia)

Por otra parte, es muy importante la valoración de los artículos científicos, para ello se jerarquizaron las revistas consideradas para esta monografía, como se observa en la Tabla 7, otorgando la mejor clasificación (I) a aquellas revistas que están en *JCR* y la inferior (IV) a aquellas revistas sin un comité editor. De estas 57 fuentes bibliográficas, 54 publicaciones son parte de *JCR (Web of Science)*, ninguna perteneciente a *SciELO (Scientific Electronic Library Online)*, sólo 2 revistas con comité editor y 1 sin comité.

Tabla 7. Valoración de las Revistas de las publicaciones de los artículos revisados

Valor de la publicación	Jerarquía de la Revista	Número de artículos
I	<i>Journal Citation Reports ISI (Web of Science)</i>	54
II	<i>SciELO (Scientific Electronic Library Online)</i>	0
III	Revistas con comité editor	2
IV	Revistas sin comité editor	1

(Elaboración Propia)

De la misma forma se consideró el factor de impacto (FI), lo que nos entrega una valoración de las revistas utilizadas para esta monografía, este nos permite medir la repercusión que ha presentado una revista para la comunidad científica y la importancia relativa de cada una, según las citas recibidas por los artículos que publica, ya que, es la media del número de veces que se cita un artículo publicado en ella (Tabla 8). Es así como el valor más alto, para esta monografía, es de la revista “*Lancet*” con un FI de 202,731, el cual se justifica por ser una de las revistas de mayor interés en la medicina humana, escapando del resto de los valores de FI de las demás revistas utilizadas para la escritura de esta monografía. El mínimo FI pertenece a las revistas que no poseen comité editor.

En términos de estadística básica, para calcular la media del FI y así obtener un valor más representativo, se ha decidió que, no se considerará a la revista “*Lancet*”, dentro del cálculo por su elevado valor, dando un FI promedio de 6,780 para esta monografía. Sin embargo, considerando que estos antecedentes (Tabla 8), no siguen una distribución normal por la diferencia significativa entre los FI de las revistas de medicina humana y medicina veterinaria, se ha calculado la mediana, resultando un FI de 2,569, descartando así los valores extremos, obteniendo con esto una medida de tendencia más central.

Las Fuentes bibliográficas fueron ordenadas según las citas utilizadas para cumplir con los objetivos específicos de esta monografía (Tabla 9). Así, para cumplir con el primero de ellos (*Describir la etiopatogenia actualizada del SDCC*), se citaron de 33 fuentes bibliografías; para el cumplimiento del segundo objetivo (*Relacionar el SDCC y la EA*), se consultaron 9 artículos; mientras que, para cumplir con el tercer objetivo (*Describir los*

métodos de diagnóstico actualizados para SDCC), 16 publicaciones fueron estudiadas y citadas; y para la descripción del cuarto objetivo específico (*Identificar los tratamientos actualizado para el SDCC*), se analizaron y citaron 12 fuentes bibliográficas.

Con relación al grado de diseño experimental (Tabla 10), el cual permite valorar los casos clínicos encontrados, los artículos científicos revisados, estos correspondieron a: 4 artículos con ensayos prospectivos; 6 artículos de la serie de casos retrospectivos con un número poblacional mayor a 10; y sólo 2 artículos con casos retrospectivos con un número poblacional menor a 10; mientras que, reportes de casos de pacientes único no se citaron en esta monografía. De lo cual se puede observar que, de acuerdo a la valoración de Oxford, la predominante fue de grado II seguida de la de grado I.

Tabla 8. Factor de impacto de las revistas utilizadas.

Autores	Revista Científica	FI
Nagasawa <i>et al.</i> , 2012; Schütt <i>et al.</i> , 2015; Szabó <i>et al.</i> , 2016; Ansari Mood <i>et al.</i> , 2018; Schütt <i>et al.</i> , 2018; Amadei <i>et al.</i> , 2021	<i>Journal of Veterinary Behavior</i>	2,172
Araujo <i>et al.</i> , 2008	<i>Canadian Veterinary Journal</i>	1,075
Azkona <i>et al.</i> , 2009	<i>Journal of Small Animal Practice</i>	1,669
Borghys <i>et al.</i> , 2017	<i>Journal of Alzheimer's Disease</i>	4,160
Bosch <i>et al.</i> , 2012; Gimeno-bayón <i>et al.</i> , 2012	<i>Current Alzheimer Research</i>	3,040
Braidy <i>et al.</i> , 2017	<i>Current Opinion in Psychiatry</i>	4,787
Briones <i>et al.</i> , 2010	<i>International Journal of Morphology</i>	0,504
Calva y Fadel 2020	<i>Brain Research</i>	3,610
Chapagain <i>et al.</i> , 2018	<i>Frontiers in Psychology</i>	4,232
Insua <i>et al.</i> , 2010; Snigdha <i>et al.</i> 2016; Davis <i>et al.</i> , 2017	<i>Neurobiology of Aging</i>	5,133
Davis y Head., 2014	<i>Frontiers in Pharmacology</i>	5,988
de Roos y Duthie., 2015	<i>Molecular Nutrition and Food Research</i>	6,575
Landsberg <i>et al.</i> , 2011; Kukanich, 2012; Landsberg <i>et al.</i> , 2012;	<i>Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice</i>	2,148

Metzger <i>et al.</i> , 2012; Vite y Head, 2014; Dewey <i>et al.</i> , 2019		
Livington <i>et al.</i> , 2020	<i>Lancet</i>	202,731
Druce. 2015	<i>Veterinary Nursing Journal</i>	0
Stylianaki <i>et al.</i> , 2020	<i>Journal of Veterinary Internal Medicine</i>	3,175
Fragua <i>et al.</i> , 2017	<i>Journal of Nutritional Science</i>	0
Gołaszewska <i>et al.</i> , 2017	<i>International Journal of Molecular Sciences</i>	6,208
González-Martínez <i>et al.</i> , 2012	Clínica Veterinaria de Pequeños Animales	0,029
Salvin <i>et al.</i> , 2010; 2011; Rosado <i>et al.</i> , 2012; González-Martínez <i>et al.</i> , 2013; Ozawa <i>et al.</i> , 2016.	<i>Journal of Veterinary Science</i>	1,603
González-Martínez <i>et al.</i> , 2011	<i>Experimental Gerontology</i>	4,253
Guerreiro y Bras., 2015	<i>Genome Medicine</i>	15,266
Gunn-Moore <i>et al.</i> , 2018	<i>Alzheimer's & Dementia Journal</i>	16,655
Head, 2009.	<i>Neurochemical Research</i>	4,414
Ling, H. 2018	<i>Parkinsonism & Related Disorders</i>	4,402
Osella <i>et al.</i> , 2007; Madari <i>et al.</i> , 2015	<i>Applied Animal Behaviour Science</i>	2,569
Mihevc y Majdic. 2019	<i>Frontiers in Neuroscience</i>	5,152
Mondino <i>et al.</i> , 2022	<i>Research in Veterinary Science</i>	2,554
Noh <i>et al.</i> , 2017.	<i>Veterinary Radiology & Ultrasound</i>	1,318
Pan <i>et al.</i> , 2018.	<i>British Journal of Nutrition</i>	4,125
Pero <i>et al.</i> , 2019.	<i>Animals Journal</i>	3,231
Rusbridge <i>et al.</i> , 2018	<i>Frontiers in Aging Neuroscience</i>	5,702
Schultz, W. 2015	<i>Physiological Reviews</i>	46,513
Spillantini y Goedert, 2013.	<i>Lancet Neurology</i>	59,935
Sultana <i>et al.</i> , 2009	<i>Acta Neuropathologica</i>	15,887
Szabó <i>et al.</i> , 2018.	<i>Behavioural Processes</i>	1,729
Yu <i>et al.</i> , 2011	<i>Journal of Comparative Pathology</i>	1,083
Zanghi <i>et al.</i> , 2016	<i>Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms</i>	0

(Elaboración propia)

Tabla 9. Número de fuentes bibliográficas utilizadas, para la descripción de los objetivos específicos.

Fuente	OE1: Etiopatogenia	OE2: E. Alzheimer	OE3: Diagnóstico	OE4: Tratamiento
Libros	2	1	1	1
Artículos	30	8	15	11
Tesis/Memoria de Título	1	0	0	0
Recursos en línea	0	0	0	0
Total	33	9	16	12

(Elaboración propia)

Tabla 10. Grado de diseño experimental.

Grado de diseño experimental	Categorías de estudios de SDCC	Número de artículos revisados
I	Ensayos clínicos prospectivos	4
II	Series de casos retrospectivos (n>10)	6
III	Serie de casos retrospectivos (n<10)	2
IV	Reporte de caso, de paciente único; opinión experta	0

(Modificado de Universidad de Oxford, 2009)

Además, se puede mencionar que el inglés, es el idioma predominante en las publicaciones consultadas, citando sólo tres estudios publicados en español (Briones *et al.*, 2011; Soto-Madrid 2011; González-Martínez *et al.*, 2012).

Por otra parte, las fuentes bibliográficas se distribuyeron según año y número total de publicaciones dentro del mismo periodo (Tabla 11). Es así como, la mayor parte de las publicaciones de investigación utilizadas para esta monografía, son posteriores al año 2010, donde se destaca el año 2018 (Tabla 11 y Figura 1), con 9 publicaciones citadas en esta monografía.

Tabla 11. Distribución de los artículos de revisión, según año y número total de publicaciones dentro del mismo año

Año	Total	Referencias
1996	1	Cummings <i>et al.</i> , 1996
2007	1	Osella <i>et al.</i> , 2007
2008	1	Araujo <i>et al.</i> , 2008
2009	3	Azkona <i>et al.</i> , 2009; Head, 2009; Sultana <i>et al.</i> , 2009
2010	3	Briones <i>et al.</i> , 2010; Insua <i>et al.</i> , 2010; Salvin <i>et al.</i> , 2010
2011	6	González-Martínez <i>et al.</i> , 2011; Landsberg <i>et al.</i> , 2011; Salvin <i>et al.</i> , 2011; Soto-Madrid, 2011; Yu <i>et al.</i> , 2011
2012	8	Bosch <i>et al.</i> , 2012; Gimeno-Bayón <i>et al.</i> , 2012; González-Martínez A <i>et al.</i> , 2012; Kukanich, 2012; Landsberg <i>et al.</i> , 2012; Metzger y Rebar, 2012; Nagasawa <i>et al.</i> , 2012; Rosado <i>et al.</i> , 2012
2013	2	González-Martínez <i>et al.</i> , 2013; Spillantini y Goedert, 2013
2014	2	Davis y Head, 2014; Vite y Head, 2014
2015	7	Braid y <i>et al.</i> , 2015; de Roos y Duthie, 2015; Druce, 2015; Guerreiro y Bras, 2015; Madari <i>et al.</i> , 2015; Schultz, 2015; Schütt <i>et al.</i> , 2015.
2016	4	Ozawa <i>et al.</i> , 2016; Snigdha <i>et al.</i> , 2016; Szabó <i>et al.</i> , 2016; Zanghi <i>et al.</i> , 2016
2017	5	Borghys <i>et al.</i> , 2017; Davis <i>et al.</i> , 2017; Fragua <i>et al.</i> , 2017; Landsberg <i>et al.</i> , 2017; Noh <i>et al.</i> , 2017.
2018	9	Ansari Mood <i>et al.</i> , 2018; Chapagain <i>et al.</i> , 2018; Gunn-Moore <i>et al.</i> , 2018; Landsberg <i>et al.</i> , 2018, Ling, 2018; Pan <i>et al.</i> , 2018; Rusbridge <i>et al.</i> , 2018; Schütt <i>et al.</i> , 2018; Szabó <i>et al.</i> , 2018
2019	4	Dewey <i>et al.</i> , 2019; Gołaszewska <i>et al.</i> , 2019; Mihevc y Majdic, 2019; Pero <i>et al.</i> , 2019
2020	3	Calva y Fadel, 2020; Livingston <i>et al.</i> , 2020; Stylianaki <i>et al.</i> , 2020.
2022	1	Mondino <i>et al.</i> , 2022

(Elaboración Propia)



Figura 1. Distribución en porcentajes de los artículos de revisión según año y número total de publicaciones dentro del mismo año. (Elaboración propia).

Conjuntamente, lo mencionado en materiales y métodos, se realizó una revisión de la información recopilada según palabras claves, como criterios de búsquedas en los diferentes motores de investigación, encontrado que la palabra clave o “*key word*” más repetida en los artículos utilizados en esta monografía es el término “*cognitive*” y, en segundo lugar, la palabra “*Dysfunction*” (Figura 2).

Relación entre el SDCC con la EA

En la corteza cerebral y en el hipocampo de los caninos que se han diagnosticado con SDCC, se han detectado depósitos de placas de la proteína amiloide a nivel neuronal y en infiltrados perivasculares, similares a los encontrados en pacientes con EA, la cual es una de las patologías neurodegenerativas más comunes asociadas a la edad en humanos (Soto-Madrid 2011; Yu *et al.*, 2011). Las placas A β , cuya secuencia de aminoácidos es idéntica en

humanos y perros, pueden tomar diferentes formas moleculares, siendo particularmente tóxicas para el proceso de sinapsis (Borghys *et al.*, 2017; Landsberg *et al.*, 2017).

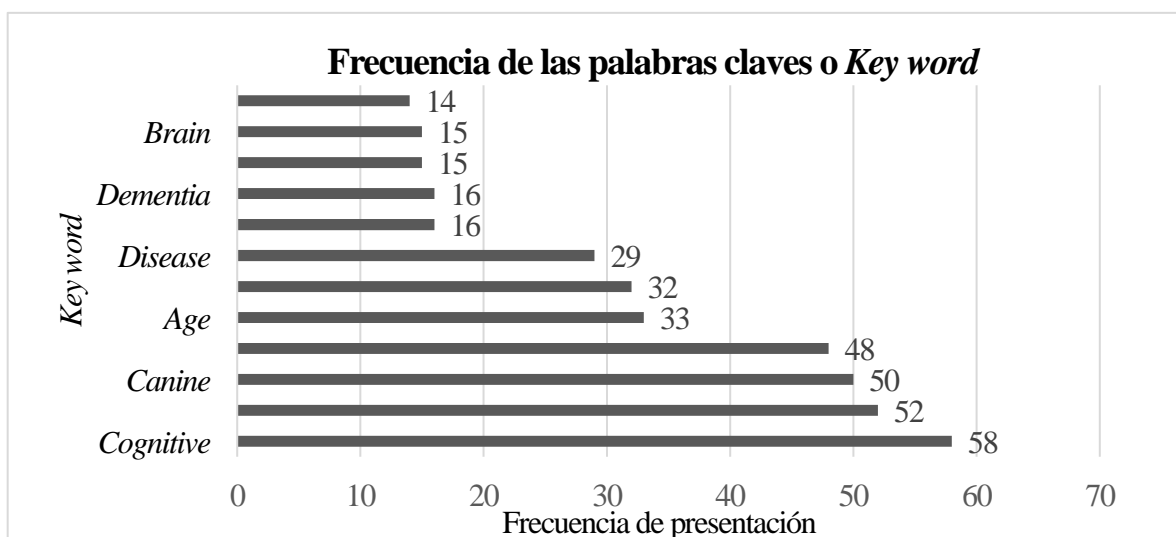


Figura 2: Palabras claves, de los artículos científicos citados en esta monografía, distribuidas según la frecuencia de presentación en los artículos revisados.

(Elaboración propia).

En la tabla 12, se describen las características patológicas o anomalías descritas en el SDCC y en la EA, de esto podemos desprender que ambas enfermedades poseen más similitudes que diferencias, enfrentándonos a una estrecha relación entre dichos síndromes.

Tabla 12. Características patológicas entre SDCC Y EA

Anormalidades	SDCC	EA
Declive cognitivo	Presente	Presente
Atrofia Cerebral	Presente	Presente
Aumento apoptosis neuronal	Presente	Presente
Acumulación de depósitos A β	Presente	Presente
Placas difusas A β	Presente	Presente
Placas densas A β	Ausente	Presente
ONF	Ausente	Presente
Daño oxidativo	Presente	Presente
Disfunción mitocondrial	Presente	Presente
Disfunción colinérgica	Presente	Presente

(Modificado y traducido desde Mihevc y Majdic, 2019).

Diagnóstico

En perros clasificados como *seniors*, dentro de la práctica médico-veterinaria, poseen varios trastornos metabólicos y funcionales, que son importantes de indagar antes de diagnosticar el SDCC. Por lo tanto, los algoritmos de diagnóstico más útiles deben incluir una evaluación física y neurológica completa, un análisis de sangre completo, una evaluación bioquímica, un análisis de orina y una ecografía abdominal, para evaluar la presencia de enfermedades metabólicas antes del uso de diagnóstico por imágenes avanzado (Nagasawa *et al.*, 2012; Meztger y Rebar, 2012; Mondino *et al.*, 2022).

El envejecimiento cognitivo normal es complejo y existen muchas dificultades para establecer el diagnóstico correcto. Para distinguir, los procesos fisiológicos del envejecimiento de los procesos patológicos asociados con la demencia, es importante diferenciar los signos normales de envejecimiento, que no deben afectar el rendimiento diario del perro, de los signos de SDCC, que se consideran patológicos. Los comportamientos que se consideran signos normales de envejecimiento exitoso incluyen, una disminución en la frecuencia de actividades locomotora y de juego, como también cambios en los comportamientos de ingesta de alimentos, que a menudo se pueden explicar por un deterioro cognitivo leve o por afecciones médicas comunes, como la osteoartritis o enfermedad dental (Salvin *et al.*, 2010; 2011).

Se han creado diversos métodos para el diagnóstico del SDCC, dentro de ellos se encuentra el sistema CADES (Escala de Demencia Canina) (Tabla 13), el cual consiste en una escala de evaluación con asignación de puntaje, que permite realizar un diagnóstico de SDCC, evaluar la gravedad de la enfermedad e identificar las etapas del deterioro cognitivo. La escala CADES, evalúa cambios en la conducta de alimentación, en el ciclo de sueño/vigilia, la desorientación, entre otros (Madari *et al.*, 2015).

CADES, es una escala con un sistema de valoración en puntaje según frecuencia: 0 puntos – nunca se observó un comportamiento anormal del perro; 2 puntos – se detectó un comportamiento anormal del perro, al menos una vez en los últimos 6 meses; 3 puntos – apareció un comportamiento anormal al menos una vez al mes; 4 puntos – se observó un comportamiento anormal de 2 a 4 veces por mes; 5 puntos - se observó un comportamiento

anormal varias veces por semana. El resultado final, se obtiene con la suma del total de puntaje, donde un envejecimiento normal se considera con una puntuación de 0–7; deterioro cognitivo leve entre 8–23; deterioro cognitivo moderado 24–44; y deterioro cognitivo severo o SDCC entre 45–95 puntos totales. Debido a sus propiedades psicométricas favorables, este estudio mostró una alta precisión diagnóstica (99,3%) y estimaciones correctas de prevalencia en perros mayores (Madari *et al.*, 2015).

La evaluación etológica del animal juega un papel importante en la identificación de la demencia y su diagnóstico diferencial. La mayoría de los signos son el resultado de alteraciones mentales, producto de procesos patológicos que previamente alteraron el organismo. En este sentido, algunos autores indican que, la forma más eficaz de detectar esta condición es mediante el uso de cuestionarios conductuales en los procedimientos de asesoramiento geriátrico (Vite y Head, 2014), los que se derivan de los obtenidos a partir de una serie de cuestionarios, para esclarecer los comportamientos de los pacientes afectados por SDCC (Snigdha *et al.*, 2016).

Tabla 13: Escala de Demencia Canina (CADES).

Dominio	Puntaje
A. Orientación espacial	
1. Desorientación en un entorno familiar (interior/exterior)	
2. Para reconocer personas y animales familiares dentro o fuera de la casa/apartamento	
3. Responde anormalmente a objetos familiares (una silla, una papelera)	
4. Vagabundeo sin rumbo (inquieto motriz durante el día)	
5. Capacidad reducida para realizar tareas previamente aprendidas	
B. Interacción social	
1. Cambios en la interacción hombre/ perro, perro/otro perro (jugar, acariciar, bienvenida)	
2. Cambios en el comportamiento individual del perro (exploración, juego, actuación)	
3. Respuesta a órdenes y capacidad de aprender nueva tarea	
4. Irritable	
5. Expresión de agresión	
C. Ciclos de sueño y vigilia	
1. Respuesta anormal de noche (vagabundeo, vocalización, inquietud motora)	
2. Cambio de insomnio a hipersomnía	
D. Ensuciamiento de la casa	
1. Eliminar desechos en lugares aleatorios de la casa	
2. Eliminar desechos en su cama/lugar para dormir	
3. Cambios en la señalización para la actividad de eliminación	
4. Eliminar desechos adentro después de una caminata reciente al aire libre	
5. Eliminar desechos en lugares poco comunes (césped, concreto)	
Total	

(Traducido de Madari *et al.*, 2015)

Un diagnóstico definitivo de la enfermedad, requiere la confirmación histopatológica *post mortem*, precedido de un prediagnóstico clínico del posible deterioro cognitivo y descartando, la presencia de otras condiciones médicas significativas (Stylianaki *et al.*, 2022). Sin embargo, se puede realizar una aproximación diagnóstica, a través de exámenes

complementarios, como los muestran resumidos en la Figura 3 (Landsberg *et al.*, 2017). Es así como, diversos estudios han demostrado la utilidad de diferentes técnicas diagnósticas para SDCC, incluyendo la resonancia magnética nuclear (RMN), la tomografía por emisión de positrones (PET), la tomografía axial computarizada de cráneo (TAC), la biopsia cerebral, el electroencefalograma (EEG) y los marcadores biológicos (Dewey *et al.*, 2019).

La RMN, se ha utilizado como una técnica de diagnóstico no invasiva y útil para evaluar los trastornos cerebrales en los humanos relacionados con la edad, como la EA, la enfermedad de Parkinson y la demencia senil, entre otras, ya que, indican una atrofia cerebral grave, expansión del cerebro, hipocampo, amígdala, lóbulo temporal, materia gris, espacios ventriculares y surcos corticales (Dewey *et al.*, 2019).

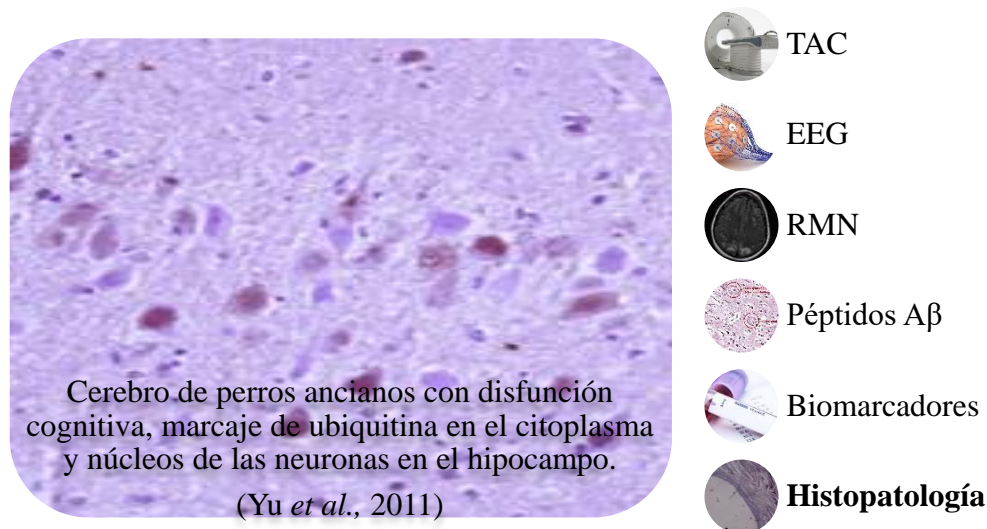


Figura 1: Métodos de apoyo de diagnóstico complementario.
(Elaboración Propia)

El electroencefalograma (EEG), se utiliza como herramienta para el diagnóstico diferencial de procesos epilépticos en el lóbulo temporal, donde se observan frecuentemente cambios de comportamiento. Los estudios médicos en humanos, han demostrado que los cerebros afectados por la EA, exhiben menos comportamiento que los cerebros sanos normales (Mondino *et al.*, 2022).

El diagnóstico por biomarcadores de laboratorio, a través del examen neuropatológico del líquido cefalorraquídeo (LCR), puede confirmar el diagnóstico de EA (Briones *et al.*,

2010; Stylianaki *et al.*, 2020). Estudios recientes, han encontrado que el modelo canino es un modelo molecular adecuado para la EA, ya que, la mayoría de los mecanismos enzimáticos de la proteína precursora de amiloide (PPA) y su procesamiento, comparten una amplia homología entre perros y humanos (Insua *et al.*, 2010).

Las concentraciones plasmáticas de péptidos A β se correlacionan con el deterioro cognitivo. En perros cognitivamente intactos (es decir, grupos de edad jóvenes, de mediana edad y sin deterioro cognitivo), los niveles de péptido A β en plasma tienden a disminuir con la edad. En particular, los perros jóvenes tienen niveles significativamente más altos de A β , en comparación con los perros mayores de 9 años (González-Martínez *et al.*, 2013) Este hallazgo sugiere que, la disminución de las concentraciones plasmáticas de A β observadas en perros mayores sin deterioro cognitivo, también puede ser el resultado de una mayor deposición de amiloide en el cerebro (González-Martínez *et al.*, 2013).

Tratamiento

Los propietarios deben estar conscientes de que, no existe un tratamiento curativo para la afección, y que las medidas de cuidado tienen como objetivo retrasar el progreso del daño, reducir los problemas emocionales, mejorar la cognición y volver a entrenar los comportamientos aprendidos, suponiendo un control de los posibles problemas médicos y de las conductas concomitantes, asociadas con la edad (Chapagain *et al.*, 2018).

Como se resume en la Tabla 14, y se explica más adelante, se pueden considerar varios medicamentos y/o suplementos, para mejorar la función cognitiva o controlar los signos clínicos:

Tabla 14: Tratamientos y/o terapias más comunes usadas en el SDCC

Terapia/Tratamiento	FUNCIÓN
Selegilina	Neuroprotector, inhibidor selectivo e irreversible de la MAO-B, aumentado la dopamina y otras catecolaminas en la corteza e hipocampo disminución de radicales libres.
Prepentofilina	Mejora la microcirculación e inhibe la agregación plaquetaria y formación de trombos, aumentando el flujo de sangre central y periférico, del mismo modo tiene un papel neuroprotector, ya que, inhibe la producción de radicales libres y reduce la activación de las células microgliales, actuando como antiinflamatorio.
Nicergolina	Genera vasodilatación, mejora el gasto cardiaco aumentando el flujo sanguíneo cerebral.
Omega 3 (DHA)	Reduce los metabolitos proinflamatorios, aumenta el efecto antioxidante, mejora la neurogénesis y la fluidez de membrana.
Ginko Biloba	Hipotensor natural, usado para problemas de memoria y concentración, confusión, depresión y ansiedad.
Dieta alta en antioxidantes	Controlan los radicales libres, producidos a partir de los lípidos a nivel cerebral. Las vitaminas E y C, betacarotenos, selenio, L-carnitina que reduce la producción de radicales libres y aumenta la eficiencia de las mitocondrias y el ácido alfa lipoico, mejoran la función mitocondrial y es probable que tengan un efecto neuroprotector.
Nutracéuticos	Actúan sobre la integridad y transmisión neuronal, mejorando la cognición y/o previniendo el deterioro cognitivo en perros. Aumentarían la actividad neuronal, previniendo la disminución general del aprendizaje, debida a los procesos de envejecimiento

(Elaboración Propia)

La Selegilina, a dosis de 0,5-1 mg/kg cada 24 horas, administrado en las mañanas, es un inhibidor selectivo e irreversible de la MAO-B, aumentado la dopamina y otras catecolaminas en la corteza e hipocampo, mejorando los signos clínicos asociados con el SDCC (Kukanich, 2012). Posee una función neuroprotectora, ya que, reduce la producción de radicales libres. Puede requerir un periodo de 14 días o más, antes de ver una mejoría

clínica y no debe usarse junto con otros inhibidores de la monoaminoxidasa (p. ej., amitraz). Además, debe evitarse, o usarse con precaución, con medicamentos que pueden aumentar la transmisión de serotonina (como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, tricíclicos), antidepresivos, buspirona, trazodona, tramadol y dextrometorfano) (Landsberg *et al.*, 2012). La Selegilina, ha demostrado una mejoría de los signos clínicos y un avance en la memoria de trabajo, entre 14 a 60 días de iniciado su uso (Druce, 2015; Pero *et al.*, 2019)

Algunos autores en la actualidad, hacen mención a la propentofilina (Karsivan[®]), que es un derivado de la xantina, usado para el tratamiento del letargo y el comportamiento deprimido en perros viejos, ya que, mejora la microcirculación e inhibe la agregación plaquetaria y formación de trombos, aumentando el flujo de sangre central y periférica, del mismo modo tiene un papel neuroprotector, ya que, inhibe la producción de radicales libres y reduce la activación de las células microgliales, actuando así como antiinflamatorio (Landsberg *et al.*, 2017; Mihevc y Majdic, 2019; Pero *et al.*, 2019). Así, se ha considerado el uso de la propentofilina antes de la anestesia general en perros mayores, para reducir la incidencia de episodios prolongados de hipoxia, los que pueden estar relacionados con la aparición de signos de SDC *post* anestesia (Druce, 2015).

El uso de la nicergolina, produce vasodilatación, mejora el gasto cardiaco aumentando el flujo sanguíneo cerebral y en consecuencia mejora el suministro de oxígeno al cerebro, disminuyendo la confusión y haciendo que el perro, este más consciente de su entorno (Druce, 2015).

Además de la intervención farmacológica, se pueden usar suplementos o Nutraceúticos. Se ha informado que, sus componentes actúan sobre la integridad y transmisión neuronal, mejorando la cognición y/o previniendo el deterioro cognitivo en perros (Madari *et al.*, 2015):

- Omega 3: específicamente DHA (Ácido docosahexaenoico), es un componente común entre los diferentes nutraceúticos del mercado, está involucrado en la mantención de un cerebro saludable, mejorando las funciones de memoria y aprendizaje. Posee efectos neuroprotectores a través de múltiples mecanismos los

que incluyen, la reducción de metabolitos proinflamatorios, aumentan el efecto antioxidante, mejoran la neurogénesis y la fluidez de membrana (Pan *et al.*, 2018)

- Ginko Biloba: es un hipotensor natural, usado para problemas de memoria y concentración, confusión, depresión y ansiedad.
- L-carnitina: responsable del transporte de ácidos grasos al interior de las mitocondrias, generando así un mayor balance de energía.
- Ácido Lipóico: molécula participante del Ciclo de Krebs, aumenta la disponibilidad de la Vitamina C y E (potentes antioxidantes).

Asimismo, se ha demostrado que los nutraceuticos aumentarían la actividad neuronal, previniendo la disminución general del aprendizaje, debida a los procesos de envejecimiento (Pero *et al.*, 2019).

Los cambios en la dieta, deben introducirse lo más pronto posible para retrasar el deterioro cognitivo, puesto que, el cerebro requiere grandes volúmenes de energía y una dieta rica en antioxidantes, como apoyo a la mejora en la capacidad cognitiva de estos pacientes, ya que, estos controlan los radicales libres producidos a partir de los lípidos a nivel cerebral (Druce, 2015; Fragua *et al.*, 2017). La inclusión de ácidos grasos de cadena media, es necesaria para la reparación de células cerebrales dañadas. Las vitaminas E y C, betacarotenos, selenio, L-carnitina que reduce la producción de radicales libres y aumenta la eficiencia de las mitocondrias y el ácido alfa lipóico, mejoran la función mitocondrial y es probable que tengan un efecto neuroprotector (Druce, 2015; Ansari Mood *et al.*, 2018).

La modificación del comportamiento o estimulación cognitiva es esencial para el tratamiento, el aumento de la actividad física y mental, ayudan a mantener el flujo sanguíneo y oxigenación en el SNC y estimula el aumento de conexiones neuronales en el hipocampo. Aumentar los estímulos, dentro del mismo entorno del canino puede ser muy beneficioso, se puede implementar el uso de alfombras en el piso, que le indican al animal cuando se está acercando a alguna zona, o el uso de velas aromáticas para ayudar a reconocer las diferentes áreas de la casa (Druce, 2015). El ambiente del animal debe mejorarse, para asegurar el libre movimiento y que los recursos sean accesibles. Dentro de la estimulación cognitiva, los juegos de búsqueda de alimentos involucran activamente a la mayoría de los caninos.

Juguetes como *Kong Wobbler* (Kong Company, Golden, CO, USA), el cual se llena de trozos de comida, que se entregan a medida que el perro aprende a inclinar el juguete, fomenta el uso del cerebro, ya que, trabajan las tareas de memoria promoviendo la mejora cognitiva (Druce, 2015).

El sistema de orexina ejerce una poderosa influencia sobre la fisiología y los estados del comportamiento, al interactuar con los sistemas involucrados en los ciclos de sueño-vigilia, homeostasis energética, respuesta al estrés y la cognición. Así, se ha planteado que el uso de péptidos de orexina como tratamiento, podría tener eficacia terapéutica en algunos síntomas del SDCC, pero aún faltan estudios comprobables (Calva y Fadel, 2020).

Discusión

La base de esta monografía fue la actualización sistemática del conocimiento sobre el SDCC, partiendo de esa premisa, la recopilación de información se realizó a partir de diferentes fuentes bibliográficas, de acuerdo a los resultados principalmente entre los años 2009 y 2022. Así, de 80 publicaciones encontradas y analizadas, según los criterios de inclusión y exclusión mencionados anteriormente, se seleccionaron 61 escritos para el correcto desarrollo de los objetivos propuestos.

Acorde a la valoración de la información utilizada, analizada en los resultados y a la jerarquización de las revistas utilizadas en esta monografía, en que se otorga la mejor clasificación (I). Se desprende que, la mayor cantidad de artículos consultados pertenecen al *JCR (Web of Science)*, con un FI promedio para esta monografía de 6,780 y una mediana de 2,569, infiriendo que este trabajo posee una recopilación de información válida, confiable y actualizada, con un elevado FI de las revistas utilizadas. Sin embargo, se debe considerar que la presente monografía, posee estudios enfocados en medicina humana sobre la EA, los que son publicados en importantes revistas de medicina humana y neurociencias como “*Lancet, Lancet Neurology y Physiological Reviews*”, lo que aumenta el promedio y la valoración de las publicaciones científicas citadas.

Etiopatogenia del Síndrome de Disfunción Cognitiva Canina.

Según la descripción de la etiopatogenia estudiada en esta monografía, se desprende que es consistente entre todos los autores, siendo principalmente Gonzalez-Martinez *et al.*, 2012; 2013; Davis y Head, 2014; Landsberg *et al.*, 2017, los principales autores citados para la descripción de la etiopatogenia del SDCC.

Las alteraciones en el comportamiento de los caninos que cursan esta enfermedad, están directa y principalmente asociadas al remodelamiento cerebral y pérdida neural, los cuales son descritos por Landsberg *et al.*, 2017 y Noh *et al.*, 2017. Sin embargo, como lo menciona Mihevc y Majdic, 2019, los déficits cognitivos que generan los signos y síntomas del SDCC, se correlacionan más a las regiones del cerebro afectadas, que con el origen o causal de la lesión en el SNC.

Estrés Oxidativo

Según Pan *et al.*, 2018, el estrés oxidativo y la inflamación, se encuentran entre las causas más importantes del envejecimiento cerebral y la demencia. Así también de Roos y Duthie, 2015 y Landsberg *et al.*, 2018 han descrito que, en el cerebro del canino, se genera una mayor producción de radicales libres a consecuencia del aumento de la catálisis de dopamina, producida por una mayor liberación de la MAO-B, esto produce daños oxidativos a nivel cerebral que pueden estar asociados al SDCC, ya que, afecta la producción de proteínas y lípidos a nivel mitocondrial, generando una disfunción y degeneración de la corteza cerebral. Sultana *et al.*, 2009 y González-Martínez *et al.*, 2012 mencionan que los animales de edad avanzada presentan un aumento de la MAO, lo que puede afectar la disminución en los niveles de estos neurotransmisores.

Schultz en el 2015 menciona que, mientras las emociones son difíciles de investigar en animales, la función de aprendizaje puede ser medida por señales de error, predicción y recompensa neuronal, las que implementan construcciones básicas de la teoría del aprendizaje por refuerzo; estas señales, se encuentran en las neuronas de dopamina y brindan orientación para guiar el comportamiento. Por lo anterior, es importante destacar la presencia de niveles anormales de neurotransmisores cerebrales que ocurren en el SDCC, como la disminución registrada de los niveles de dopamina y de los receptores dopaminérgicos D2; Además, se ha encontrado que, en el líquido cefalorraquídeo, los niveles cerebrales de este neurotransmisor y sus metabolitos, son más bajos en pacientes con enfermedades neurodegenerativas (Osella *et al.*, 2007; Metzger y Rebar, 2012).

Placas seniles

Se ha informado que, el aumento de los depósitos de placas A β , se correlaciona directamente con la gravedad del SDCC (Landsberg *et al.*, 2012). La zona de depósito de estas placas, a nivel cerebral, está directamente relacionada con los cambios cognitivos y de conducta vistos en la consulta. Así por ejemplo: los perros con un déficit de aprendizaje, muestran un depósito más extenso de placas A β en la corteza prefrontal (Borghys *et al.*, 2017; Landsberg *et al.*, 2017; Rusbridge *et al.*, 2018).

Por otra parte, al comparar y analizar los niveles de A β en el plasma sanguíneo de perros jóvenes, perros geriatras con SDCC, y perros geriatras sin SDCC. Se concluyó que, como en los humanos, la elevación en los niveles sanguíneos de A β , es un evento temprano que podría preceder a la aparición de síntomas cognitivos y aumentar el riesgo de desarrollar SDCC. Sin embargo, al comparar los niveles de A β en plasma, dentro del grupo de perros diagnosticados con SDCC, los que poseían un deterioro cognitivo más rápido y/o mayor progresión de la enfermedad, fueron acompañados por disminuciones de A β plasmáticos, lo cual, puede estar asociado al aumento del depósito de A β a nivel cerebral (González-Martínez *et al.*, 2011; Davis *et al.*, 2017). A pesar de que, se ha demostrado que las placas A β , son depósitos que están más asociados al envejecimiento normal que al patológico, lo que sugirió que la degeneración cognitiva, está asociada a la formación de un patrón de depósito más amplio de placas A β (Amadei *et al.*, 2021). No obstante, en la EA existen placas centrales de A β más densas en comparación a las encontradas en perros, lo que sugiere que las placas caninas son menos maduras que las observadas en la EA (Szabó *et al.*, 2016; Gunn-Moore *et al.*, 2018; Szabó *et al.*, 2018).

Las placas A β , pueden acumularse en las paredes de los vasos sanguíneos generando una Angiopatía Amiloide Cerebral (AAC), lo que puede llevar a un compromiso de la barrera hematoencefálica y alteraciones en la vasculatura, aumentando las posibilidades de microhemorragias a nivel cerebral (Landsberg *et al.*, 2017). Así, un estudio de González-Martínez, 2011, analizó los niveles plasmáticos de A β , en relación con la edad y el deterioro cognitivo en perros. Su estudio planteó la hipótesis de que, los bajos niveles de péptido A β en plasma, estarían asociados con un mayor deterioro cognitivo en grupos de mayor edad.

Es importante considerar que, según Amadei *et al.*, 2021, estos sugieren que la degeneración cognitiva está asociada al envejecimiento más extenso y rápido, con una serie de cambios morfológicos y bioquímicos a nivel cerebral. De lo anterior, se desprende que, en los caninos, la gravedad de los signos y síntomas, se relacionaría más con la muerte neural que con el depósito de placas A β .

Proteína Tau

Por mecanismos aún desconocidos, la proteína Tau sufre fosforilaciones anormales que afectan su función biológica normal y de esta forma, comienzan a generarse agregados proteicos u ovillos neurofibrilares (ONF), que son característicos en pacientes con EA (Briones *et al.*, 2010; Spillantini y Goedert, 2013; Ling, 2018). Curiosamente el sitio de la hiperfosforilación en la proteína Tau es Ser396, el cual es crítico para el correcto ensamblaje microtubular (Yu *et al.*, 2011; Braidy *et al.*, 2015). Si embargo, en el 2012, Bosch *et al.*, menciona que los sitios de fosforilación de Tau en el cerebro canino, se han estudiado, pero no se han dilucidado por completo. En ausencia de signos clínicos de deterioro cognitivo, la hiperfosforilación leve de Tau en animales con déficits cognitivos leves, puede reflejar un envejecimiento normal en los perros. Debido a que, la presencia de deterioro cognitivo, ya sea leve o grave, también está relacionado con la edad y el envejecimiento, por lo cual, se necesitan más experimentos en un gran número de animales, para interpretar adecuadamente la relación entre el envejecimiento, el deterioro cognitivo y la fosforilación de Tau.

Ozawa *et al.*, en el 2016. Alude que en humanos, las ubiquitinas, al estar incorporadas en agregados proteicos, se correlacionan con varias enfermedades neurodegenerativas. La ubiquitina es una pequeña proteína de 76 aminoácidos, que se pliega en una estructura globular y compacta, su nombre se basa en su abundancia y ubicuidad. Esta proteína, existe solo en células eucariotas, donde se presenta en forma libre o unida covalentemente a otras proteínas. Estos agregados probablemente se forman debido a cambios estructurales en la proteína Tau, ya que, las ubiquitinas son péptidos encargados de dirigir el reciclaje proteico hacia la proteosoma, proceso denominado Ubiquitinación (Ling, 2018).

Yu *et al.*, en el 2011 y Ling en el 2018, exponen que los niveles de ubiquitinas aumentan significativamente en pacientes con SDCC y la colocalización de éstas con p-tau Ser396, es directamente proporcional al daño oxidativo cerebral en humanos con EA y perros con SDCC. Así como Briones *et al.*, en el año 2010 indican que los perros que muestran una mayor prevalencia de disfunción fueron los mayores de 15 años (88 %), lo que sugiere que, con el paso del tiempo, se presenta un mayor depósito de ubiquitina y un mayor deterioro

cognitivo. Por lo tanto, se puede especular que, la ubiquitina puede ser una de las razones del deterioro cognitivo en perros de edad avanzada.

Cortisol

Al igual que en humanos, donde se ha evaluado la asociación entre los niveles de D-hidroepiandrosterona (DHEA) y la hormona cortisol, mediante la medición de parámetros sanguíneos, con el objetivo de determinar el impacto de esta asociación en el envejecimiento cerebral. Se ha encontrado que, los niveles de cortisol aumentan con la edad en los mamíferos (González-Martínez *et al.*, 2011).

También se describe un factor asociado al género, debido a que se determinó que en las mujeres mayores son signos de deterioro cognitivo, poseían niveles de cortisol significativamente más altos que las mujeres sanas de la misma edad sin signos clínicos de demencia (González-Martínez *et al.*, 2011).

Sin embargo, González-Martínez *et al.*, 2011, son los únicos en mencionar al cortisol como parte de las causas del deterioro cognitivo. Considerando que, esto se extrapola de estudios hechos en humanos, sobre la EA. En la actualidad, dentro de la medicina veterinaria, faltan estudios sobre los niveles de cortisol que lo relacionen con el SDCC. No obstante, Metzger *et al.*, 2012; y Head *et al.*, 2014, describen las alteraciones en los análisis bioquímicos de pacientes gerontes, interpretando al cortisol como un parámetro poco sensible para el análisis específico de esta patología, esto se debe, a consecuencia de ser una hormona asociada a otras enfermedades de origen endocrino, como también a niveles crónicos de estrés.

Orexinas

Las Orexinas, son un neuropéptido que está implicado en la regulación del sueño y juegan un papel vital en la regulación de la homeostasis, su desregulación puede resultar en una multitud de déficit cognitivos y conductuales, este fenómeno es claro en pacientes con narcolepsia, que se caracteriza por una pérdida selectiva de orexinas. La narcolepsia, se define clásicamente por alteraciones en el ciclo de sueño y vigilia, además de que, en estos pacientes se observa un deterioro cognitivo, incluyendo déficit de atención sostenida y de la

discriminación olfativa. En pacientes con EA, *post mortem* se ha evidenciado una pérdida selectiva de las orexinas a nivel neuronal, por lo tanto, el manejo de estas, es importante para el tratamiento de trastornos cognitivos (Calva y Fadel, 2020).

Por otra parte, entre los diferentes autores, se describen las mismas alteraciones neuropatológicas como el depósito de placas A β , angiopatía amiloide, cuerpos ubiquitinados por la hiperfosforilación de la proteína Tau y el aumento del daño oxidativo, que en su conjunto dan origen al SDCC. Sin embargo, son Calva y Fadel, 2020, los únicos en describir a las Orexinas como un neuropéptido implicado en el SDCC.

Relación entre el SDCC y la EA.

Con los resultados obtenidos en este estudio, y según lo que describe Yu *et al.*, 2011; y Borghys *et al.*, 2017, se puede reiterar que el modelo canino es indispensable para el estudio de los procesos neurodegenerativos en humanos, considerando que en ambas especies las placas A β se componen por la misma cadena de aminoácidos. No obstante, Schütt *et al.*, 2018; y Gołaszewska *et al.*, 2019, describen a que en la EA existen placas centrales de A β más densas en comparación a las encontradas en perros, lo que sugiere que las placas caninas son menos maduras que las observadas en la EA.

A pesar de lo anterior, es importante tener en cuenta que las características claves de la neurodegeneración en EA y una de las principales diferencias con el SDCC, son la formación de ONF, producto de anomalías en la fosforilación de la proteína Tau, estos no están presentes en el cerebro canino, debido a que los ONF requieren de una escala mayor de tiempo, necesaria para su formación, la cual no es alcanzada por el promedio de vida de los caninos en la actualidad (Yu *et al.*, 2011; Davis y Head, 2014). Sin embargo, otros autores mencionan que se debe principalmente a que los caninos, tienen secuencias de proteína Tau diferentes a las de los humanos, lo que puede afectar la formación de filamentos de doble cadena y, en última instancia, la formación de ONF (Davis y Head, 2014; Vite y Head, 2014).

Es por lo anterior, es que el canino como modelo en la EA con fines de investigación, pueden ser modelos útiles para comprender la patogenia de la EA temprana, además,

representan un recurso valioso para las pruebas preclínicas de enfoques terapéuticos, que pueden usarse para diagnosticar y tratar esta enfermedad devastadora en humanos.

Como menciona Livingston *et al.*, en el 2020, en humanos existen factores de prevención para la demencia, como una mayor educación, ejercicio físico, manejo de compromisos sociales, reducción o abandono de los hábitos de fumar y/o el control de las pérdidas auditivas, podrían ayudar a disminuir los riesgos asociados a la aparición de enfermedades demenciales, es así como también, describen que las personas con problemas de salud física presentan enfermedades neurodegenerativas con mayor frecuencia. Es por ello que, en la actualidad, aunque no exista un tratamiento modificador de la enfermedad, la prevención o el retraso de ésta, es muy beneficioso para optimizar la calidad de vida de los pacientes que la padecen. Por ende, se plantea que, considerando las similitudes entre el SDCC y la EA, para mejorar la calidad de vida en perros ancianos, esto podría ser beneficioso para atenuar la evolución del SDCC, directamente como métodos preventivos. Al igual como lo menciona Druce en el 2015, el aumento de la actividad física y mental en los caninos, que ayuda a aumentar el flujo sanguíneo y la oxigenación del sistema nervioso central, estimulando así, el crecimiento de nuevas células en el hipocampo. Por tanto, la combinación de cambios en la dieta o la terapia con medicamentos, en conjunto con la modificación del comportamiento, pueden ofrecer una mejora del estado general de los perros con SDCC y, además, aumentar los recursos dentro del entorno en que habitan la mayor parte del tiempo, pueden ayudar en esto. Como, por ejemplo, darles oportunidades para explorar los alrededores es esencial para los animales viejos, tanto como, caminatas cortas y manejables, las que pueden permitir aumentar los estímulos, siempre y cuando, esto no represente una situación estresante para ellos.

Métodos de diagnóstico para el SDCC.

En primera instancia, para lograr hacer un certero diagnóstico de SDCC, deben ser excluidas las causas médicas que pueden provocar cambios en el comportamiento de los pacientes, como patologías neurológicas, endocrinas, metabólicas, entre otras. Dentro de esto, se deben considerar los posibles cambios de comportamiento causados por el uso crónico de fármacos como, por ejemplo, los esteroides que pueden aumentar el nerviosismo,

la inquietud y los ladridos. Por lo tanto, al establecer un diagnóstico de SDCC, el médico veterinario debe estar consciente de que los signos de comportamiento característicos de la enfermedad, se superponen con los de muchos otros trastornos médicos y del comportamiento (Landsberg *et al.*, 2012).

Tal como dice Salvin *et al.*, 2011, el envejecimiento cognitivo normal es complejo, y existen muchas dificultades para establecer el diagnóstico correcto, que permita distinguir los procesos fisiológicos del envejecimiento de los procesos patológicos asociados con la demencia. Puesto que, es importante poder distinguir que los signos normales del envejecimiento, no deben afectar el rendimiento diario del perro, a diferencia de los signos del SDCC, que se consideran patológicos y que sí afectan el rendimiento. Cabe señalar que, el diagnóstico de una afección médica, no excluye la posibilidad de un deterioro cognitivo concurrente relacionado con la edad, una vez que se han descartado otras causas médicas y conductuales.

Los exámenes complementarios como la RM, EEG u otros, son una herramienta útil como apoyo diagnóstico, sin embargo, en su mayoría de alto costo. Asimismo, la RM, se puede utilizar para evaluar el riesgo de acumulación de líquido cefalorraquídeo en la cisterna magna. Este es el paso final para descartar cualquier enfermedad neurológica que pueda simular el SDCC, como algunas enfermedades inflamatorias, infecciosas o neoplásicas (Landsberg *et al.*, 2017; Dewey *et al.*, 2019).

En un estudio sobre el uso de EEG, se determinó que puede ser una herramienta productiva para detectar cambios relativos en la complejidad de la dinámica cerebral. Los autores proponen que el análisis dinámico del EEG en pacientes con EA, es una modalidad de diagnóstico en un entorno clínico (Mondino *et al.*, 2022).

La disponibilidad de biomarcadores y las pruebas neuropsicológicas más refinadas en las clínicas veterinarias, puede permitir la definición de un modelo canino para el deterioro cognitivo leve en un futuro próximo (Insua *et al.*, 2010).

Existen dos isoformas de las placas A β en los caninos (A β 1-40 y A β 1-42), en todos los grupos de estudio, estas dos isoformas, son consistentes con las reportadas en la mayoría

de los estudios humanos (Schütt *et al.*, 2015; 2018). En perros cognitivamente intactos (es decir, grupos de edad jóvenes, de mediana edad y sin deterioro cognitivo), los niveles del péptido A β en plasma tendieron a disminuir con la edad. En particular, los perros menores de 4 años tienen niveles significativamente más altos de A β 1-40 y A β 1-42, así como, proporciones más altas de la relación A β 1-42/40, en comparación con los perros mayores de 9 años (González-Martínez *et al.*, 2013).

Este hallazgo sugiere que, la disminución de las concentraciones plasmáticas de A β 1-40 y A β 1-42 observadas en perros mayores sin deterioro cognitivo, también puede ser el resultado de un mayor depósito de amiloide en el cerebro. Se detectaron niveles plasmáticos elevados de A β 1-42 y de la relación A β 1-42/40, en perros con SDCC en comparación con perros sin deterioro cognitivo (González-Martínez *et al.*, 2013).

La forma más eficaz para detectar el SDCC en la práctica del médico veterinaria, es el uso de cuestionarios como la escala CADES, como lo confirma Vite y Head, 2014. Sin embargo, se debe entender que es a través del uso de la histopatología realizada *post mortem*, el diagnóstico definitivo para esta condición.

Para la práctica clínica del médico veterinario, la escala CADES, descrita por Madari *et al.*, 2015, es útil como herramienta para detectar signos asociados al SDCC, no obstante, la falta de conciencia por parte de los propietarios o tutores, ante los cambios observados en sus mascotas, y la dificultad para descartar otras patologías potencialmente engañosas, dificulta el diagnóstico. Además, muchos tutores pueden ver estos cambios como aspectos propios del envejecimiento, lo que puede limitar el correcto diagnóstico (Landsberg *et al.*, 2017; Dewey *et al.*, 2019).

La evaluación etológica del animal, juega un papel importante en la identificación de la demencia y su diagnóstico diferencial. La mayoría de los signos son el resultado de alteraciones mentales, producto de procesos patológicos que previamente alteraron el organismo. En este sentido, según algunos autores, la forma más eficaz de detectar esta condición, es mediante el uso de cuestionarios conductuales en los procedimientos de asesoramiento geriátrico, los que se derivan de los obtenidos a partir de una serie de

cuestionarios, para esclarecer los comportamientos de los pacientes afectados por SDCC (Vite y Head, 2014; Snigdha *et al.*, 2016).

Tratamientos para el SDCC.

Los tratamientos para los perros diagnosticados con SDCC son mayoritariamente paliativos, es decir, buscan mejorar la calidad de vida del paciente y están basados en disminuir signos y síntomas asociados a la enfermedad, más que en una cura definitiva.

En el mercado chileno, la Selegilina mencionada por Druce, 2015 y Pero *et al.*, 2019, es un fármaco poco disponible en farmacias, que posee una presentación de 30 comprimidos de 5 mg, con un valor aproximado actual de \$16.000 a la fecha. Si consideramos una dosis de 0,5 - 1 mg/Kg, para un canino de 15 kilos, se necesitarían un mínimo de 2 cajas mensuales para su tratamiento, por lo tanto, el gasto mínimo mensual actual es de \$24.000, sin considerar otros fármacos, nutracéuticos, alimentación y exámenes de sangre control.

Al comparar los gastos económicos para la terapéutica del SDCC, con el tratamiento de otras enfermedades asociadas a la edad (hormonales, neoplásicas, traumatológicas, cardiovasculares, entre otras), estos pueden ser igual o menor, sin embargo, es importante suponer que la mayoría de los caninos de edad avanzada poseen enfermedades concomitantes, lo que aumenta el costo de mantención de la vida en pacientes gerontes. Por lo tanto, es muy importante considerar la prevención y la aproximación diagnóstica temprana. Así, fruto de la investigación, han surgido un número cada vez mayor de herramientas terapéuticas y objetivas, factibles y tempranas, como alfombras olfativas o estimulantes cognitivos que ayudan a la prevención, y mejoran la calidad de vida.

Por otra parte, además de la intervención farmacológica, se pueden usar suplementos naturales o nutracéuticos. Sus usos en medicina veterinaria han mostrado un fuerte aumento, ya que, en general tienen menos efectos secundarios y no están contraindicados en otros procesos patológicos o de enfermedad. Se ha informado que, sus componentes actúan sobre la integridad y transmisión neuronal, mejorando la cognición y/o previniendo el deterioro cognitivo en perros. El omega 3, componente común entre los nutracéuticos del mercado, está involucrado en la mantención de un cerebro saludable, mejorando las funciones de

memoria y aprendizaje. Otro compuesto muy utilizado es el Ginko Biloba, un hipotensor natural, usado para problemas de memoria y concentración, confusión, depresión y ansiedad. Asimismo, se ha demostrado que los nutracéuticos aumentarían la actividad neuronal, previniendo la disminución general del aprendizaje, debida a los procesos de envejecimiento (Pero *et al.*, 2019).

Según un estudio, los perros que se mantiene tomando nutraceúticos, muestran un rendimiento significativamente mejor, a los 6 meses de haber iniciado el consumo de estos, además de que, los suplementos con complejos de vitaminas B, ralentizan el deterioro cognitivo en individuos que tienen altos niveles de omega 3 en el plasma (Pan *et al.*, 2018).

Conclusiones

En base a los objetivos planteados, los resultados obtenidos y su discusión, se puede concluir que:

De acuerdo con la información recopilada y actualizada de la descripción de la etiopatogenia del SDCC, la edad en los caninos en conjunto con el daño neurodegenerativo, el estrés oxidativo y la falla en los procesos cognitivos, hacen evidente al SDCC, como un conjunto de patologías neurológicas y cambios conductuales.

Los avances en la medicina humana y la medicina veterinaria, han contribuido a extender la expectativa de vida de nuestros animales, pero con un efecto secundario no deseado, de tasas más altas de enfermedades neurodegenerativas relacionadas con la edad, al igual que en los humanos, así el paso de los años, es un factor determinante de la prevalencia de las enfermedades neurodegenerativas.

De acuerdo a la bibliografía consultada, sobre el estudio de la relación del SDCC con la EA, se desprende que ambas son facetas de la misma patología. Esto permite, extrapolar la gravedad del cuadro clínico, cuánto puede empeorar y afectar la calidad de vida, no sólo de los caninos, sino que también de sus propietarios.

Es por lo anterior, que el canino con fines de investigación se puede utilizar como modelo para la EA, ya que, permite el estudio teórico y práctico de la enfermedad desde una perspectiva diferente, así como también, abre las puertas a mayores avances en la investigación médico veterinaria y en la práctica clínica, siendo un gran apoyo para el tratamiento y diagnóstico de los caninos como mascotas.

Si bien los métodos de apoyo diagnóstico, tipo entrevista o escalas de demencia canina, son una herramienta útil y económica para el médico veterinario, que permiten una orientación diagnóstica temprana; además, se debe recurrir a métodos más específicos, sobre todo para aquellos caninos cuyos tutores, no son conscientes de sus cambios de comportamiento.

Actualmente solo existen tratamientos paliativos para el SDCC. Sin embargo, faltan estudios de casos retrospectivos, sobre los métodos de prevención de la demencia, con estimulación cognitiva en caninos de mediana edad.

Por otra parte, es necesaria una mayor investigación sobre el SDCC, con un análisis más profundo sobre la prevalencia, factores de riesgo e implicancias, principalmente en nuestro país, en comparación con la elevada cantidad de bibliografía encontrada para la descripción de la etiopatogenia.

La documentación escrita sobre el SDCC en esta monografía, pretende brindar un apoyo a los médicos veterinarios y futuros profesionales, para comprender su etiopatogenia, las características clínicas, el diagnóstico y los tratamientos tempranos.

Bibliografía

- 1. Amadei, E., Cantile, C., Gazzano, A., Pierantoni, L., Mariti, C.** 2021. The link between neurology and behavior in veterinary medicine: A review. *J. Vet. Behav.* 46: 40–53.
- 2. Ansari Mood, M., Rafie, S. M., Masouleh, M. N., Aldavood, S. J.** 2018. Prevalence and risk factors of “cognitive dysfunction syndrome” in geriatric dogs in Tehran. *J. Vet. Behav.* 26: 61–63.
- 3. Araujo, J. A., Landsberg, G. M., Milgram, N. W., Miolo, A.** 2008. Article improvement of short-term memory performance in aged beagles by a nutraceutical supplement containing phosphatidylserine, ginkgo biloba, vitamin E, and pyridoxine. *Can. Vet. J.* 49: 379-385.
- 4. Azkona, G., García-Belenguer, S., Chacón, G., Rosado, B., León, M., Palacio, J.** 2009. Prevalence and risk factors of behavioural changes associated with age-related cognitive impairment in geriatric dogs. *J. Small Anim. Pract.* 50: 87–91.
- 5. Borghys, H., van Broeck, B., Dhuyvetter, D., Jacobs, T., de Waepenaert, K., Erkens, T., Brooks, M., Thevarkunnel, S., Araujo, J. A.** 2017. Young to middle-aged dogs with high amyloid- β levels in cerebrospinal fluid are impaired on learning in standard cognition tests. *J. Alzheimers Dis.* 56: 763–774.
- 6. Bosch, M., Pugliese, M., Gimeno-Bayón, J., Rodríguez, M., Mahy, N.** 2012. Dogs with cognitive dysfunction syndrome: A natural model of Alzheimer’s disease. *Curr. Alzheimer Res.* 9: 298-314.
- 7. Braidy, N., Poljak, A., Jayasena, T., Mansour, H., Inestrosa, N. C., Sachdev, P. S.** 2015. Accelerating Alzheimer’s research through “natural” animal models. *Curr. Opin. Psychiatr.* 28: 155–164.
- 8. Briones, F., Cáceres, T., Jarpa, M.** 2010. Detección de b-Amiloide, proteína TAU hiperfosforilada y ubiquitina por técnica de inmunohistoquímica en cerebros de caninos mayores de 10 Años. *Int. J. Morphol.* 28:1255-1261.

9. **Calva, C., Fadel, J.** 2020. Intranasal administration of orexin peptides: Mechanisms and therapeutic potential for age-related cognitive dysfunction. *Brain Res.* 1731: 2-9.
10. **Chapagain, D., Virányi, Z., Huber, L., Serra, J., Schoesswender, J., Range, F.** 2018. Effect of age and dietary intervention on discrimination learning in pet dogs. *Front. Psychol.* 9: 22-17.
11. **Cummings, B., Head, E., Ruehl, W., Milgram, N., Cotman, C., E Head, B., Ruehl, W., Milgram, N.** 1996. The canine as an animal model of human aging and dementia. *Neurobiol. Aging.* 17: 259–268.
12. **Davis, P., Giannini, G., Rudolph, K., Calloway, N., Royer, C., Beckett, T., Murphy, M., Bresch, F., Pagani, D., Platt, T., Wang, X., Donovan, A., Sudduth, T., Lou, W., Abner, E., Kryscio, R., Wilcock, D., Barrett, E., Head, E.** 2017. A β vaccination in combination with behavioral enrichment in aged beagles: effects on cognition, A β , and microhemorrhages. *Neurobiol. Aging.* 49: 86–99.
13. **Davis, P., Head, E.** 2014. Prevention approaches in a preclinical canine model of Alzheimer’s disease: Benefits and challenges. *Front. Pharmacol.* 5: 1-14.
14. **de Roos, B., Duthie, G.** 2015. Role of dietary pro-oxidants in the maintenance of health and resilience to oxidative stress. *Mol. Nutr. Food Res* 59: 1229–1248.
15. **Dewey, C., Davies, E., Xie, H., Wakshlag, J.** 2019. Canine cognitive dysfunction: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Vet. Clin. N. Am.-Small Anim. Pract.* 49: 477–499.
16. **Druce, K.** 2015. Canine cognitive dysfunction – recognition and treatment. *Vet. Nurs. J.*, 29: 268–270.
17. **Fragua, V., Lepoudère, A., Leray, V., Baron, C., Araujo, J. A., Nguyen, P., Milgram, N. W.** 2017. Effects of dietary supplementation with a mixed blueberry and grape extract on working memory in aged beagle dogs. *J. Nutr. Sci.* 6: 1-5.

18. **Gimeno-Bayón, J.; Mahy, N.; Neus, M.; Pugliese, M.; Rodríguez, M.** 2012. Dogs with Cognitive Dysfunction Syndrome: A Natural Model of Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer. Res.* 9: 298-314.
19. **Gołaszewska, A., Bik, W., Motyl, T., Orzechowski, A.** 2019. Bridging the gap between alzheimer's disease and alzheimer's-like diseases in animals. *Int. J. Mol. Sci.* 20: 2-24.
20. **González-Martínez A., Rosado B., García-Belenguer S., Suárez M.** 2012. Síndrome de disfunción cognitiva en el perro geriátrico. *Clin. Vet. Peq. Anim*, 32: 159-167.
21. **González-Martínez, Á., Rosado, B., Pesini, P., García-Belenguer, S., Palacio, J., Villegas, A., Suárez, M. L., Santamarina, G., Sarasa, M.** 2013. Effect of age and severity of cognitive dysfunction on two simple tasks in pet dogs. *Vet. J.* 198: 176–181.
22. **González-Martínez, Á., Rosado, B., Pesini, P., Suárez, M., Santamarina, G., García-Belenguer, S., Villegas, A., Monleón, I., Sarasa, M.** 2011. Plasma β -amyloid peptides in canine aging and cognitive dysfunction as a model of Alzheimer's disease. *Exp. Gerontol.* 46: 590–596.
23. **Guerreiro, R., Bras, J.** 2015. The age factor in Alzheimer's disease. *Genome Med.* 7: 1-3.
24. **Gunn-Moore, D., Kaidanovich-Beilin, O., Gallego Iradi, M. C., Gunn-Moore, F., Lovestone, S.** 2018. Alzheimer's disease in humans and other animals: A consequence of postreproductive life span and longevity rather than aging. *Alzheimers. Dement.* 14: 195–204.
25. **Head, E.** 2009. Oxidative damage and cognitive dysfunction: Antioxidant treatments to promote healthy brain aging. *Neurochem. Res.* 34: 670–678.
26. **Insua, D., Suárez, M. L., Santamarina, G., Sarasa, M., Pesini, P.** 2010. Dogs with canine counterpart of Alzheimer's disease lose noradrenergic neurons. *Neurobiol. Aging* 31: 625–635.

27. **Kukanich, B.** 2012. Geriatric veterinary pharmacology. *Vet. Clin. N. Am.-Small Anim. Prac.* 42: 631–642.
28. **Landsberg, G. M., DePorter, T., Araujo, J. A.** 2011. Clinical signs and management of anxiety, sleeplessness, and cognitive dysfunction in the senior pet. *Vet. Clin. N. Am.-Small Anim. Prac.* 41: 565–590.
29. **Landsberg, G. M., Mad'ari, A., Žilka, N.** 2017. Cognitive Dysfunction in Aged Dogs and Cats. In *Veterinary Internal Medicine*. Ed. VIII. Ettinger, S., Feldman, E., Cotte, E. Elsevier. Canada. (2):1414-1417.
30. **Landsberg, G.; Malamed, R.; Zilka, N.** 2018. Canine and feline dementia, molecular basis, Diagnostic and Therapy. Ed. I. Springer. Suiza. 11-100.
31. **Landsberg, G. M., Nichol, J., Araujo, J. A.** 2012. Cognitive Dysfunction Syndrome. A Disease of Canine and Feline Brain Aging. *Vet. Clin. N. Am.-Small Anim. Prac.* 42: 749–768.
32. **Ling, H.** 2018. Untangling the tauopathies: Current concepts of tau pathology and neurodegeneration. *Parkinsonism Relat. Disord.* 46: 34–38.
33. **Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Costafreda, S. G., Dias, A., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Ogunniyi, A., Mukadam, N.** 2020. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* 396: 413–446.
34. **Madari, A., Farbakova, J., Katina, S., Smolek, T., Novak, P., Weissova, T., Novak, M., Zilka, N.** 2015. Assessment of severity and progression of canine cognitive dysfunction syndrome using the CAnine DEmentia Scale (CADES). *Appl. Anim. Behav. Sci.* 171: 138–145.
35. **Metzger, F., Rebar, A.** 2012. Clinical pathology interpretation in geriatric veterinary patients. *Vet. Clin. N. Am.-Small Anim. Prac.* 42: 615–629.

36. **Mihevc, S., Majdic, G.** 2019. Canine cognitive dysfunction and Alzheimer's disease—two facets of the same disease? *Front Neurosci.* 13:600–604.
37. **Mondino, A., Gutiérrez, M., González, C., Mateos, D., Torterolo, P., Olby, N., Delucchi, L.** 2022. Electroencephalographic signatures of dogs with presumptive diagnosis of canine cognitive dysfunction. *Res. Vet. Sci.*, 150, 36–43.
38. **Nagasawa, M., Yatsuzuka, A., Mogi, K., Kikusui, T.** 2012. A new behavioral test for detecting decline of age-related cognitive ability in dogs. *J. Vet. Behav.-Clin. Appl. Res.* 7: 220–224.
39. **Noh, D., Choi, S., Choi, H., Lee, Y., Lee, K.** 2017. Evaluation of interthalamic adhesion size as an indicator of brain atrophy in dogs with and without cognitive dysfunction. *Vet. Radiol. Ultrasound* 58: 581–587.
40. **Osella, M., Re, G., Odore, R., Girardi, C., Badino, P., Barbero, R., Bergamasco, L.** 2007. Canine cognitive dysfunction syndrome: Prevalence, clinical signs and treatment with a neuroprotective nutraceutical. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 105: 297–310.
41. **Ozawa, M., Chambers, J. K., Uchida, K., Nakayama, H.** 2016. The relation between canine cognitive dysfunction and age-related brain lesions. *J. Vet. Med. Sci.* 78: 997–1006.
42. **Pan, Y., Kennedy, A. D., Jönsson, T. J., Milgram, N. W.** 2018. Cognitive enhancement in old dogs from dietary supplementation with a nutrient blend containing arginine, antioxidants, B vitamins and fish oil. *Br. J. Nutr.*, 119: 349–358.
43. **Pero, M. E., Cortese, L., Mastellone, V., Tudisco, R., Musco, N., Scandurra, A., D'aniello, B., Vassalotti, G., Bartolini, F., Lombardi, P.** 2019. Effects of a nutritional supplement on cognitive function in aged dogs and on synaptic function of primary cultured neurons. *Animals.* 9: 2-13.
44. **Rosado, B., González-Martínez, á, Pesini, P., García-Belenguer, S., Palacio, J., Villegas, A., Suárez, M. L., Santamarina, G., Sarasa, M.** 2012. Effect of age and severity

of cognitive dysfunction on spontaneous activity in pet dogs - Part 2: Social responsiveness. *Vet. J.*194: 196–201.

45. **Rusbridge, C., Salguero, F., David, M., Faller, K., Bras, J., Guerreiro, R., Richard-Londt, A., Grainger, D., Head, E., Brandner, S., Summers, B., Hardy, J., Tayebi, M.** 2018. An aged canid with behavioral deficits exhibits blood and cerebrospinal fluid amyloid beta oligomers. *Front. Aging Neurosci.*10: 2-8.
46. **Salvin, H., McGreevy, P., Sachdev, P., Valenzuela, M.** 2010. Under diagnosis of canine cognitive dysfunction: A cross-sectional survey of older companion dogs. *Vet. J.* 184(3), 277–281.
47. **Salvin, H., McGreevy, P., Sachdev, P. and Valenzuela, M.** 2011. The canine cognitive dysfunction rating scale (CCDR): A data-driven and ecologically relevant assessment tool. *Vet. J* 188: 331–336.
48. **Schultz, W.** 2015. Neuronal reward and decision signals: from theories to data. *Physiol Rev.* 95: 853–951.
49. **Schütt, T., Pedersen, J., Berendt, M.** 2018. The domestic dog as a model for human brain aging and alzheimer’s disease. *Conn’s Handbook of Models for Human Aging.* PP: 177–194.
50. **Schütt, T., Toft, N., Berendt, M.** 2015. A comparison of 2 screening questionnaires for clinical assessment of canine cognitive dysfunction. *J. Vet. Behav.* 10: 452–458.
51. **Snigdha, S., de Rivera, C., Milgram, N. W., Cotman, C. W.** 2016. Effect of mitochondrial cofactors and antioxidants supplementation on cognition in the aged canine. *Neurobiol. Aging,* 37: 171–178.
52. **Soto-Madrid G.** 2011. Prevalencia del Síndrome de Disfunción Cognitiva (SDC) en Perros Geriátricos de la Ciudad de Santiago, de acuerdo con la Percepción de sus propietarios. Memoria para Optar al Título Profesional de Médico Veterinario. Fac. Cs. Vet. y Pec. Universidad de Chile.
53. **Spillantini, M. G., Goedert, M.** 2013. Tau pathology and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 12: 609–622.

- 54. Stylianaki, I., Pesini, P., Romero Adiego, J., Koutouzidou, G., Polizopoulou, Z., Papaioannou, N.** 2020. Amyloid-beta plasma and cerebrospinal fluid biomarkers in aged dogs with cognitive dysfunction syndrome. *J Vet Intern.* 34: 1532-1540.
- 55. Sultana, R., Perluigi, M., Butterfield, D. A.** 2009. Oxidatively modified proteins in Alzheimer's disease (AD), mild cognitive impairment and animal models of AD: Role of Aβ in pathogenesis. *Acta Neuropathol.* 118: 131–150.
- 56. Szabó, D., Gee, N. R., Miklósi, Á.** 2016. ¿Natural or pathologic? Discrepancies in the study of behavioral and cognitive signs in aging family dogs. *J. Vet. Behav.-Clin. Appl. Res.* 11: 86–98.
- 57. Szabó, D., Miklósi, Á., Kubinyi, E.** 2018. Owner reported sensory impairments affect behavioural signs associated with cognitive decline in dogs. *Behav. Processes.* 157: 354–360.
- 58. Universidad de Oxford. Centro de Medicina basada en la evidencia.** 2009. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence. [en línea] <<https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>> [consulta: 27-04-2022]
- 59. Vite, C., Head, E.** 2014. Aging in the canine and feline brain. *Vet. Clin. N. Am.-Small Anim. Prac.* 44: 1113–1129.
- 60. Yu, C. H., Song, G. S., Yhee, J. Y., Kim, J. H., Im, K. S., Nho, W. G., Lee, J. H., Sur, J. H.** 2011. Histopathological and Immunohistochemical Comparison of the Brain of Human Patients with Alzheimer's Disease and the Brain of Aged Dogs with Cognitive Dysfunction. *J. Comp. Pathol.* 145: 45–58.
- 61. Zanghi, B., Gardner, C., Araujo, J., Milgram, N.** 2016. Diurnal changes in core body temperature, day/night locomotor activity patterns, and actigraphy-generated behavioral sleep in aged canines with varying levels of cognitive dysfunction. *Neurobiol. Sleep Circadian Rhythms* 1: 8–18.