



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Síndrome de Disfunción Cognitiva en perros

Cognitive Dysfunction Syndrome in dogs

Autor/es

María Carreras Ruiz

Director/es

Fco. Javier Miana Mena

María de los Dolores Alférez Reyes

Facultad de Veterinaria

2022

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	1
1.1 ABSTRACT.	1
2. INTRODUCCIÓN.	2
2.1 NEUROFISIOLOGÍA.....	3
2.2 COGNICIÓN: MEMORIA Y APRENDIZAJE.	4
3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.	7
4. METODOLOGÍA.....	7
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	8
5.1 SÍNDROME DE DISFUNCIÓN COGNITIVA EN EL PERRO.	8
5.1.1 ETIOPATOGENIA.	9
5.1.2 CUADRO CLÍNICO.....	13
5.1.3 DIAGNÓSTICO.....	16
5.1.4 TRATAMIENTO.....	21
5.2 ESTUDIO DE CAMPO.....	26
5.3 EL PERRO COMO BIOMODELO EN MEDICINA HUMANA PARA ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER.	30
6. CONCLUSIONES.....	31
6.1 CONCLUSIONS.	32
7. VALORACIÓN PERSONAL.	33
8. BIBLIOGRAFÍA.	34
9. ANEXOS.....	38

1. RESUMEN.

El envejecimiento cerebral es un proceso degenerativo que produce distintos cambios en la función cognitiva y en el aprendizaje, siendo generalmente de curso progresivo. El Síndrome de Disfunción Cognitiva (SDC) es una patología que afecta al sistema nervioso central produciendo una neurodegeneración progresiva en perros geriátricos. El diagnóstico se basa en el reconocimiento de signos conductuales como cambios en el comportamiento, desorientación, alteración del ciclo sueño-vigila, pérdida de hábitos higiénicos o interacciones sociales tanto con otros perros o personas. Actualmente, hay medicamentos, dietas y suplementos disponibles para ralentizar la progresión del SDC y proporcionar un cierto nivel de mejora en los signos clínicos. A lo largo de los últimos años, la prevalencia del SDC ha ido aumentando debido al gran crecimiento de la población de perros y al aumento de la esperanza de vida de nuestras mascotas por la mayor implicación en cuanto a su salud hay por parte de los propietarios. A pesar del gran número de casos existentes, el SDC sigue siendo una enfermedad infradiagnosticada y poco considerada en la clínica diaria, además del gran desconocimiento por parte de los propietarios acerca de esta enfermedad. Con el fin de conocer en mayor profundidad el Síndrome de Disfunción Cognitiva, a lo largo de este trabajo se recogen los aspectos más importantes sobre la etiopatogenia, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad en el perro. Además, se muestran los resultados de una encuesta realizada a propietarios de perros mayores, para conocer la incidencia real de la enfermedad en una pequeña muestra de la población. Se espera que los resultados de este trabajo, tanto la revisión bibliográfica como la encuesta realizada, contribuyan a conocer mejor esta enfermedad.

1.1 ABSTRACT.

Brain aging is a degenerative process that produces different changes in cognitive function and learning, generally of progressive course. Cognitive Dysfunction Syndrome (CDS) is a pathology that affects the central nervous system producing progressive neurodegeneration in geriatric dogs. The diagnosis is based on the recognition of behavioral signs such as changes in behavior, disorientation, alteration of the sleep-wake cycle, loss of hygienic habits or social interactions with other dogs or people. Currently, medications, diets and supplements are available to slow the progression of CDS and provide some level of improvement in clinical signs. Over the last few years, the prevalence of CDS has been increasing due to the large growth of the dog population and the increased life expectancy of our pets due to the greater involvement of owners in their health. Despite the large number of existing cases, CDS remains an underdiagnosed disease

and little considered in daily clinical practice, in addition to the great ignorance on the part of owners about this disease. In order to know in greater depth the Cognitive Dysfunction Syndrome, the most important aspects about the etiopathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment of this disease in the dog are collected throughout this work. In addition, the results of a survey of owners of older dogs are shown, in order to know the real incidence of the disease in a small sample of the population. It is expected that the results of this work, both the literature review and the survey conducted, will contribute to a better understanding of this disease.

2. INTRODUCCIÓN.

Una vida sin memoria, sin inteligencia y sin la capacidad de expresar conductas de comportamiento no es una vida. Las funciones cognitivas no tendrían sentido si el cerebro perdiera la capacidad que tiene de recuperar y recordar las experiencias aprendidas previamente. Por lo que el aprendizaje y la memoria son funciones superiores fundamentales e importantísimas que nos permiten adaptarnos al medio y construir nuestra vida (Loubon y Franco, 2010).

El envejecimiento cerebral produce cambios morfológicos y funcionales. Los principales cambios en el cerebro de los perros incluyen cambios muy significativos e irreversibles, tales como pérdida de células cerebrales, atrofia cortical global significativa, angiopatía amiloide cerebral (ACC), disminución del flujo sanguíneo cerebral y agrandamiento ventricular (Pan, 2021).

Actualmente, debido al aumento de esperanza de vida de nuestras mascotas, se ha producido un incremento de la incidencia del Síndrome de Disfunción Cognitiva (SDC). El SDC es una patología que afecta al sistema nervioso central produciendo una neurodegeneración progresiva en perros geriátricos. Los síntomas clínicos con los que cursa dicha enfermedad afectan al comportamiento del animal como desorientación, menor interacción social tanto con personas como con otros animales, aumento de la ansiedad, interrupción del ciclo de sueño-vigilia o modificación de hábitos. Al igual que ocurre en los humanos, los perros mayores se pueden clasificar en diferentes categorías dependiendo el grado de disfunción cognitiva que presenten, por tanto, se clasificarán en perros senior exitosos, es decir, con un envejecimiento normal, sin presentar deterioro cognitivo; perros con deterioro cognitivo leve y perros con deterioro cognitivo grave (Pan, 2021).

2.1 NEUROFISIOLOGÍA.

El sistema nervioso (SN) está formado por una red tisular altamente especializada. Su función principal es recibir información de diferente origen, integrarla y posteriormente desencadenar las respuestas adecuadas para adaptar al organismo a su situación y necesidades. Para todo esto lleva a cabo tres funciones básicas (Aige Gil y Morales, 2012):

- **Función sensitiva:** Se encarga de captar los estímulos que provienen del organismo o de un ambiente externo (interoceptivos y exteroceptivos). Los estímulos son captados por receptores altamente especializados que los traducen a impulsos nerviosos y estos se dirigen a determinadas áreas del SN para ser procesados posteriormente.
- **Función integradora:** Realiza la elaboración de una respuesta adecuada a dichos estímulos recibidos anteriormente. Esto se realiza a diferentes niveles neuroanatómicos.
- **Función motora:** Se encarga de transmitir la respuesta elaborada hasta un órgano efector, el cual puede ser un músculo o una glándula, para posteriormente modificar su tono muscular o secreción glandular para llevar a cabo dicha respuesta.

Dependiendo del estímulo recibido y el nivel neuroanatómico donde se integre, se producirán respuestas reflejas o conscientes, que modifican funciones vegetativas y somáticas. El tronco del encéfalo y la médula espinal integran las respuestas reflejas, sin embargo, es la corteza cerebral la que integra las respuestas voluntarias. En definitiva, la integración del conjunto total de estímulos permite coordinar las funciones de todo el organismo y adaptar el comportamiento a las necesidades de todos los órganos y sistemas (Aige Gil y Morales, 2012).

El Sistema Nervioso se puede dividir en cuanto su anatomía y su funcionalidad. Anatómicamente, se divide en Sistema Nervioso Central (SNC) y Sistema Nervioso Periférico (SNP). El SNC está formado por el encéfalo y la médula espinal, mientras que el SNP está integrado por el SNP somático, encargado de controlar la musculatura estriada, y el SNP autónomo, cuya función es controlar las funciones vegetativas, a través de la inervación de la musculatura lisa, cardíaca y glándulas (Climent *et al.*, 2013; Cunningham y Klein, 2014):

A su vez, el tejido nervioso está compuesto por dos tipos celulares: las neuronas y las células de sostén. La neurona es la unidad básica y funcional del Sistema Nervioso. Es una célula altamente especializada en generar y conducir potenciales de acción, cualidad que les permite captar estímulos, transmitir y almacenar información, y elaborar respuestas. La neurona está formada por un cuerpo (soma o pericarion) y varias prolongaciones o ramificaciones (dendritas y axón). La comunicación entre dos neuronas, o entre una neurona y el órgano efector, se produce mediante una estructura denominada sinapsis. Según el

mecanismo de transmisión de la señal, se pueden diferenciar las sinapsis eléctricas y las químicas, las cuales son las más abundantes. Estas últimas utilizan unas sustancias químicas llamadas neurotransmisores para transmitir la información desde una neurona a la siguiente. Aunque existen unos cuarenta neurotransmisores, algunos de los implicados en la memoria son la acetilcolina o la dopamina (Aige Gil y Morales, 2012).

En cuanto a las células de sostén, también llamadas células gliales o neuroglia, son las encargadas del soporte físico, aislamiento del SN, modulación de la velocidad de transmisión y de modulación de la acción sináptica. Según si es SNC o SNP, las células gliales variarán (Aige Gil y Morales, 2012).

- En el SNC encontramos astrocitos, oligodendrocitos, microglía y endoteliales.
- En el SNP destacan las células de Schwann, que se encargan de formar la mielina.

La mielina es una cubierta proteolípídica que envuelve a algunos axones formando vainas a su alrededor. Tiene función aislante, para aumentar la velocidad de conducción del impulso nervioso. La mielina está formada por los oligodendrocitos y las células de Schwann. La vaina de mielina envuelve al axón discontinuamente, dejando unos huecos libres llamados nodos de Ranvier, lo cual permite aumentar también la velocidad de transmisión (Aige Gil y Morales, 2012; Climent *et al.*, 2013).

Todas estas células y estructuras tienen un papel fundamental en la función nerviosa, y por tanto en la memoria y el aprendizaje. Cualquier alteración de las mismas, supondrá un deterioro cognitivo del animal.

2.2 COGNICIÓN: MEMORIA Y APRENDIZAJE.

La plasticidad neuronal es la capacidad que tiene el sistema nervioso para cambiar y además de estar implicada en el desarrollo embriológico también lo está en el momento de aprender nuevas habilidades, establecer nuevas memorias y responder a los obstáculos del medio (Loubon y Franco, 2010).

En cuanto a la cognición, es la capacidad de adquirir y procesar información a partir de la memoria y comprensión de diferentes señales para formar un nuevo conocimiento a partir del ya existente. Por tanto, cualquier individuo capaz de resolver un problema nuevo a través del procesamiento de la información ya existente que ha obtenido anteriormente por otras experiencias tiene capacidad cognitiva. Dicha capacidad cognitiva es variable tanto cualitativa como cuantitativamente entre las especies animales y el hombre (Paredes-Ramos y Coria-Avila, 2012).

El aprendizaje es el proceso por el cual los seres vivos modifican su conducta para adaptarse a las condiciones cambiantes del medio en el que habitan y el cual es esencial para la supervivencia, por lo que

el aprendizaje se desarrolla desde una edad temprana y un componente clave para desarrollar todas estas habilidades para adaptarse al medio es el entorno social, ya que las interacciones sociales son muy beneficiosas para el aprendizaje ya que facilitan nuevos aprendizajes, pueden ayudar a reducir el estrés o reducir los efectos de los recuerdos negativos y eliminar la mala adaptación. Por tanto, puede considerarse como un cambio del sistema nervioso resultante de la experiencia y que produce cambios duraderos en la conducta de los seres vivos. Además, durante este proceso se adquiere el conocimiento sobre el mundo, mientras que en la memoria el conocimiento es codificado, almacenado y consolidado para que posteriormente pueda ser recuperado y utilizado. El aprendizaje y la memoria son procesos íntimamente relacionados. Debido a que no se producen cambios muy grandes en el número de neuronas a lo largo de la vida de un individuo que puedan explicar la gran cantidad de información que se almacena en forma de memoria, la sinapsis ha sido un buen candidato del sustrato mnemónico ya que constituye el sitio físico que sirve de puente para el paso de información de una neurona a otra, permitiendo que las diferentes partes del sistema interactúen funcionalmente (Loubon y Franco, 2010; Leblanc y Ramirez, 2020).

La memoria es la capacidad que tienen los organismos para adquirir, retener y usar conocimientos e información a lo largo de sus vidas para superar diversos problemas y situaciones. Por tanto, la memoria es la responsable de almacenar todo tipo de información ya sea voluntaria o involuntaria. Fisiológicamente, los recuerdos se producen por variaciones de la sensibilidad de transmisión sináptica de una neurona a la siguiente. Estas variaciones generan a su vez nuevas vías o vías facilitadas de transmisión de señales por los circuitos neuronales del cerebro. Estas vías nuevas o facilitadas se llaman huellas de memoria y son muy importantes porque la mente puede activarlas para reproducir recuerdos. La memoria tiene una relación tanto estructural como funcional con el SNC como se ha explicado anteriormente. Así pues, las estructuras cerebrales relacionadas con la memoria son el hipocampo, tálamo, amígdala del lóbulo temporal, cuerpos mamilares y cerebelo. Además, también es muy importante la participación de diversos neurotransmisores, entre los que destaca la acetilcolina. La memoria se puede clasificar de varias formas (Solis y López-Hernández, 2009; Loubon y Franco, 2010; Jáuregui y Razumiejczyk, 2011):

- Memoria positiva y negativa: Este tipo de memoria permite que el cerebro sea capaz tanto de desechar la información que carece de interés como que sea capaz de almacenar las huellas de memoria importantes como pueden ser el dolor o el placer. Todo esto se produce gracias a la sensibilización de las vías sinápticas (Loubon y Franco, 2010).
- Memoria a corto plazo: Este tipo de memoria es la encargada de mantener la información en un plazo muy corto de tiempo que va de segundos a minutos, es decir, es temporal, de capacidad limitada, necesita una repetición continua y es la que permite realizar actividades cognitivas básicas

e inmediatas. Además, este tipo de memoria está compuesta por la memoria inmediata, primaria, operacional, activa o de trabajo (Solis y López-Hernández, 2009).

- Memoria a largo plazo: Este tipo de memoria retiene la información durante un tiempo variable que puede ir desde minutos hasta tiempos ilimitados. A su vez, la memoria a largo plazo puede clasificarse de la siguiente manera dependiendo del tipo de información, en cómo se almacena y se recuerda dicha información (Loubon y Franco, 2010):
 - Memoria explícita o declarativa.
 - Memoria implícita o procedimental o no declarativa.

La memoria explícita es la encargada de almacenar conocimientos, recuerdos de acontecimientos, números, hechos... y requiere un esfuerzo consciente. A su vez esta se puede dividir en memoria semántica y memoria episódica, siendo la diferencia en que los conocimientos que se guardan en la primera no tienen un contexto, mientras que la información que se guarda en la segunda sí que lo tienen, ya que pueden ser acciones o hechos que han ido ocurriendo. Por otro lado, este tipo de memoria es muy flexible y afecta a la asociación de muchos fragmentos y trozos de información. Sin embargo, la memoria implícita se encarga de almacenar habilidades motoras por lo que está más asociada a actividades motoras del cuerpo y es inconsciente. Esta memoria es más rígida que la anterior y está estrechamente conectada a las condiciones de los estímulos originales a partir de los cuales se produjo el aprendizaje. El almacenamiento a largo plazo de la memoria implícita depende de la vía AMPc-PKA-MAPK-CREB, y el almacenamiento de la memoria explícita depende de la potenciación a largo plazo en el hipocampo.

El funcionamiento de la memoria explícita depende de estructuras como el hipocampo, giro dentado o circunvalación dentada, de la amígdala, los núcleos talámicos, la corteza cerebral y el diencefalo. Dentro de estas partes, la corteza cerebral y la corteza entorrinal del lóbulo temporal tienen una doble función en el procesamiento de la información, ya que es la principal fuente de entrada y salida del hipocampo. Por otro lado, la memoria implícita se adquiere a través de diferentes aprendizajes y se construye lentamente. Las áreas cerebrales relacionadas dependen de las diferentes maneras de aprender y afectan a distintas regiones cerebrales, como la amígdala (memoria del miedo), el cerebelo, el hipocampo o los ganglios basales, aunque la mayoría de las veces este tipo de memoria implica a los reflejos, sistemas sensoriales y motores (Solis y López-Hernández, 2009; Loubon y Franco, 2010).

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.

El aumento de la esperanza de vida de nuestras mascotas, con el consiguiente aumento de casos de Síndrome de Disfunción Cognitiva en perros, así como el continuo infradiagnóstico de esta enfermedad, la limitación de herramientas en las clínicas diarias para diagnosticarla y el desconocimiento por parte de los propietarios de esta neuropatía, hace que los objetivos específicos de este trabajo de fin de grado en Veterinaria sean los siguientes:

1. Profundizar en la etiopatogenia y signos clínicos más importantes del SDC.
2. Conocer los métodos de diagnóstico y tratamientos existentes para dicha enfermedad.
3. Análisis de la incidencia del SDC, a partir de un estudio de campo.

4. METODOLOGÍA.

El trabajo ha consistido en una revisión bibliográfica en la cual se ha ido recopilando información relacionada con el Síndrome de Disfunción Cognitiva en perros. Para ello, se han utilizado diferentes buscadores científicos, revistas reconocidas y libros de la biblioteca de la Universidad de Zaragoza en formato físico y digital. Los buscadores más utilizados han sido PubMed y Google Académico y para realizar dicha búsqueda de información se han introducido términos como “Cognitive Dysfunction Syndrome”, “Síndrome Disfunción Cognitiva perros”, “Fisiología de la memoria” o “Cognición y aprendizaje”. PubMed es un buscador que permite consultar contenidos de la base de datos MEDLINE, que es la base de datos de bibliografía médica producida por la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos. En primer lugar, utilizando el término de “Cognitive Dysfunction Syndrome” se obtuvieron 6.044 resultados, los cuales pertenecían a la categoría “review”, pero al empezar a delimitar la búsqueda añadiendo la palabra “Canine” el número de artículos se reducía a 55 resultados. Además, en la línea temporal, se observó un aumento del número de artículos relacionados con este tema a partir del año 2008, siendo los años 2020 y 2021 los que mayor número de artículos presentan. Por otro lado, Google Académico es un motor de búsqueda de Google especializado en la búsqueda de contenido y bibliografía científica y académica. Introduciendo el término “Síndrome de Disfunción Cognitiva” se obtuvieron 18.100 resultados, pero acotando la búsqueda con filtros como solo artículos de revisión de los años 2008 al 2022 la búsqueda se redujo a 1.850 artículos, y si finalmente a estos filtros se le añadía el término “Perros” el número de artículos se reducía en 50. Otro buscador utilizado para realizar este trabajo ha sido Alcorze, el cual permite buscar información de la

biblioteca de la Universidad de Zaragoza tanto en formato físico como digital, además de consultar algunos libros sobre fisiología animal y sobre el Síndrome de Disfunción Cognitiva en la biblioteca de la Facultad de Veterinaria de Zaragoza.

Finalmente se ha realizado un estudio de campo en la Clínica Veterinaria de Elena Sáenz en la comarca del Bajo Aragón, mediante un cuestionario que se expone en el anexo I, con el fin de comparar la incidencia de esta pequeña muestra de la población y la descrita en la diferente bibliografía. Este cuestionario se ha elaborado y realizado con un formulario de Google y se ha distribuido a través de dicha clínica veterinaria y por redes sociales. Al inicio del cuestionario se informó a los propietarios de las mascotas participantes sobre el uso de los datos y la privacidad de ellos, ya que ellos mismos podían o no decir su nombre completo, aunque en ningún momento ha sido utilizado para llevar a cabo el estudio de campo. Los resultados de la encuesta se analizaron mediante estadística descriptiva utilizando el programa Excel.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

5.1 SÍNDROME DE DISFUNCIÓN COGNITIVA EN EL PERRO.

El Síndrome de Disfunción Cognitiva (CDS) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva frecuente en perros geriátricos que se asocia principalmente con una disminución de la capacidad de aprender, responder a estímulos y alteraciones del comportamiento. En la mayoría de los casos no se diagnostica lo suficiente debido a que los cambios de comportamiento a menudo se atribuyen al envejecimiento natural (Vikartovska *et al.*, 2021).

Gracias a que la medicina veterinaria geriátrica cada vez es más importante, se ha prolongado la esperanza de vida de los animales de compañía. Como consecuencia de esto, la prevalencia del SDC ha aumentado, afectando entre al 14 y 60% de los perros de edad avanza, aunque menos del 2% son diagnosticados. El SDC afecta a perros mayores de 8 años con signos representativos asociados a la pérdida gradual y progresiva de las funciones cognitivas como pueden ser desorientación, cambios en los ciclos de vigilia-sueño, trastornos de la interacción social, pérdida del entrenamiento en el hogar y otros comportamientos aprendidos, aumento de la ansiedad y variaciones de la actividad (Stylianaki *et al.*, 2020).

Haciendo una comparativa con la medicina humana, encontramos la Enfermedad de Alzheimer (EA) ya que actualmente, ambas enfermedades están muy ligadas en lo que respecta a técnicas de diagnóstico y tratamiento. La EA es un trastorno neurodegenerativo relacionado con la edad y que presenta unos rasgos clínicos y patológicos característicos. Las lesiones neuropatológicas más comunes son las placas seniles

extraneuronales y los ovillos neurofibrilares intraneuronales (NFT), con la consiguiente pérdida de sinapsis y muerte neuronal. En cuanto a su diagnóstico, los últimos avances han facilitado un diagnóstico más preciso de la enfermedad en la etapa inicial. Algunas de estas nuevas pruebas que son de gran ayuda son las imágenes cerebrales a través de la resonancia magnética o por tomografía por emisión de positrones y el desarrollo de biomarcadores para el fenotipado de la demencia senil (Chu, 2012). Los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo se encuentran entre los métodos de evaluación más precisos, aunque también hay otros basados en la sangre. Uno de los principales factores patológicos son los depósitos de proteína β amiloide ($A\beta$) detectadas como placas seniles y angiopatía amiloide cerebral. A pesar de todas estas técnicas, para conseguir un diagnóstico lo más preciso posible, es necesario un enfoque multiobjetivo en el que se combinen la evaluación de las tareas cognitivas a través de cuestionarios como se hace actualmente, las mediciones relacionadas en sangre o LCR y pruebas de diagnóstico por imagen (Stylianaki *et al.*, 2020).

Volviendo a la medicina veterinaria y al SDC, actualmente no hay un protocolo específico para el diagnóstico de SDC en la práctica clínica, siendo la utilización de cuestionarios la herramienta más frecuente entre la mayoría de los veterinarios. El estudio y desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico a través, por ejemplo, de biomarcadores en humana, podría servir de referencia y modelo en cuanto al estudio de biomarcadores en veterinaria para mejorar el diagnóstico de dicha enfermedad, ya que como se ha mencionado anteriormente, cada vez se aprecian más similitudes entre ambas enfermedades (Chu, 2012; Stylianaki *et al.*, 2020).

5.1.1 ETIOPATOGENIA.

Con el envejecimiento, el cerebro del perro sufre una serie de cambios, entre los cuales destacan la atrofia cortical, espesamiento y calcificación de las meninges, dilatación de los ventrículos, ampliación de los surcos y retracción de las circunvoluciones, reactividad de la glía y disminución del número de neuronas (Pan, 2021).

El SDC se asocia en la mayoría de los casos a un trastorno neurodegenerativo, propio de animales de edad avanzada, que se caracteriza por una disfunción cognitiva gradual y que cursa durante un prolongado periodo de tiempo (18-24 meses o mayor) (González-Martínez *et al.*, 2012).

Los hallazgos histológicos que se encuentran en los cerebros afectados son el depósito de anormal de β -amiloide ($A\beta$), la cual es una proteína que se produce como consecuencia de la degradación de la proteína precursora amiloide, en el parénquima cerebral y los vasos sanguíneos, pérdida neuronal y proteína tau

hiperfosforilada (HTP). La aparición de estos depósitos se produce en forma de placas difusas que se encuentran mayoritariamente en regiones corticales, además tienen tendencia a aparecer a partir de los ocho años de edad (Seisdedos Benzal y Galán Rodríguez, 2016).

A continuación, se detallan más profundamente los cambios neurobiológicos asociados a esta enfermedad:

- **Atrofia cerebral:** En perros envejecidos constantemente se presenta ventriculomegalia marcada, que suele estar asociada con el adelgazamiento de la corteza cerebral y la sustancia blanca subcortical. Cabe destacar que, en estudios de imágenes por resonancia magnética a perros de avanzada edad, aparece también ensanchamiento de los surcos, adelgazamiento del parénquima y dilatación ventricular a causa de esta atrofia cerebral. Se ha visto que todo esto progresa con la edad y además se considera como una característica del envejecimiento del cerebro canino (Vite, Charles H. y Head, 2015).

Otros hallazgos relacionados con la atrofia cerebral serían la aparición de calcificaciones meníngicas, desmielinización, aumento de la lipofuscina, degeneración neuroaxonal y presencia de cuerpos apoptóticos. Dicha atrofia podría producirse debido a la pérdida de neuronas, ya que, en una situación fisiológica, el cerebro de los perros produce continuamente nuevas neuronas, sin embargo, Siwak-Tapp y su equipo (2007) demostró que se producía una disminución de entre el 90% y el 96% de la neurogénesis en el hipocampo de beagles de edad avanzada. Esto sugiere que la pérdida neuronal en la atrofia cerebral podría estar relacionada con el rendimiento cognitivo en perros envejecidos (Siwak-tapp *et al.*, 2007; Seisdedos Benzal y Galán Rodríguez, 2016).

- **Placas seniles de β -amiloide:** Las placas son depósitos extracelulares formados a partir del péptido β -amiloide ($A\beta$) (Figura 1) (Busche y Hyman, 2020), el cual es producido como consecuencia de la degradación de la proteína precursora amiloide (APP), la cual es llevada a cabo por la β -secretasa y la γ -secretasa. Dependiendo de la secretasa que actúe los péptidos liberados serán más cortos, que parecen ser inofensivos, o más largos, los cuales tienen un carácter más ofensivo y se consideran que tienen un papel causal en el SDC. La secuencia de la deposición de $A\beta$ en el perro ocurre primero en la corteza prefrontal y posteriormente se produce en la corteza temporal, el hipocampo y la corteza occipital (Mckean, Handley y Snell, 2021). Dentro de los péptidos que se producen, el $A\beta$ 40 y $A\beta$ 42 son los principales que se encuentran en las placas de $A\beta$ acumulado. En algunos estudios se demuestra que los biomarcadores relacionados con $A\beta$ pueden resultar útiles para la estadificación temprana de la Enfermedad del Alzheimer en humanos, por lo que también podría ser de gran interés aplicarlo a veterinaria en el SDC. La cuantificación de los fragmentos $A\beta$ se podrían realizar en sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR) caninos. Algunos trabajos han medido las

fracciones directas e indirectas de A β 40 y A β 42 en sangre y LCR para intentar mejorar el conocimiento de los cambios bioquímicos que ocurren en las diferentes etapas clínicas del SDC y poder mejorar en su diagnóstico (Stylianaki *et al.*, 2020). En un principio se pensó que la formación de placas de A β iniciaba el proceso de la enfermedad y producía la formación de marañas, síntomas cognitivos y neurodegeneración, pero actualmente se ha sugerido que el aumento de las formas tóxicas solubles de amiloide beta, que se producen antes de la formación de placas, son las responsables de iniciar la enfermedad (Mckean, Handley y Snell, 2021).

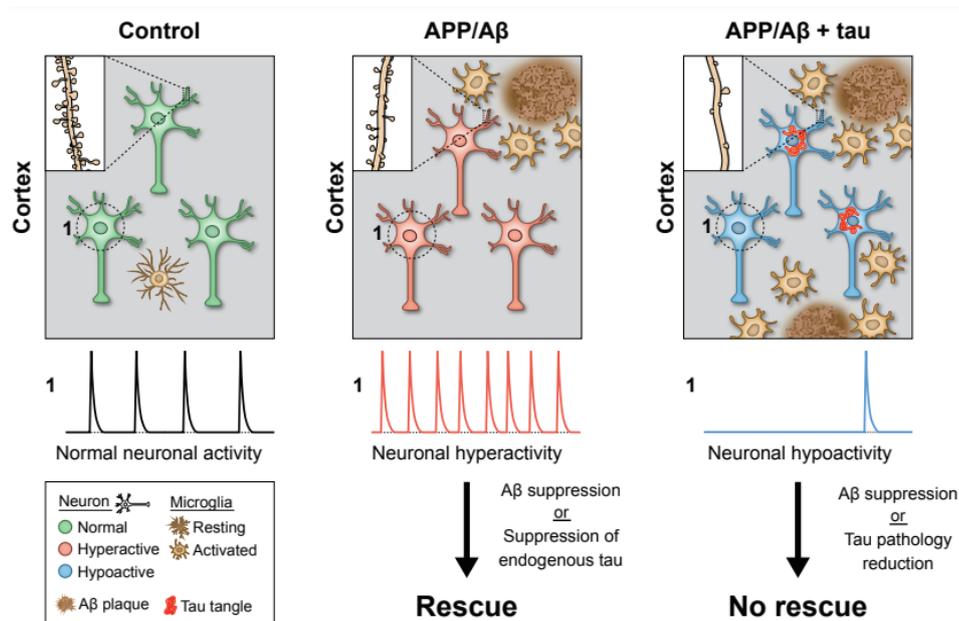


Figura 1. La interacción entre A β y proteína TAU aumenta el deterioro neuronal. Se hace una comparativa entre la actividad neuronal normal de un cerebro sano sin presencia de ninguna placa de AB (izquierda), la actividad neuronal aumentada cuando empiezan a aparecer placas de A β cercanas a las neuronas (centro) y finalmente la actividad neuronal disminuida y suprimida debido a la presencia de placas A β combinadas con proteína TAU (Busche y Hyman, 2020).

- **Angiopatía amiloide cerebrovascular:** Se trata del depósito de A β , ya sea de forma difusa o en forma de placas en las paredes de los vasos sanguíneos cerebrales y una de las zonas más vulnerables suele ser la corteza occipital del cerebro en los perros. El A β vascular puede causar daños en la barrera hematoencefálica, alterar el endotelio vascular y causar microhemorragias, vasoconstricción e incluso hipoperfusión cerebral crónica (Vite, Charles H. y Head, 2015).
- **Redes u ovillos neurofibrilares (NFT):** Los ovillos están compuestos por neuronas muertas o moribundas que contienen proteína TAU hiperfosforilada. En situación normal, dicha proteína es un componente de la estructura de los axones dentro de las neuronas y está involucrada en el equilibrio neuronal (Mckean, Handley y Snell, 2021).

- **Estrés oxidativo:** El SNC es muy sensible al daño oxidativo por el elevado consumo de oxígeno, por la baja defensa antioxidante que tiene y por la baja capacidad de división que tienen las neuronas (Azkona *et al.*, 2005). Estos daños oxidativos provocados por la producción de radicales libres pueden afectar a proteínas, lípidos y nucleótidos, causando disfunción neuronal y finalmente muerte neuronal, además de poder estar asociado a la modificación del comportamiento y conducta en los perros (Vite, Charles H. y Head, 2015).
- **Sistema dopaminérgico:** Es el encargado de controlar los procesos cognitivos en el área mesocortical del encéfalo gracias a la acción de la dopamina, por lo que las alteraciones de los niveles de esta conllevan a cambios conductuales. La dopamina es sintetizada en el SNC por la enzima tirosinahidroxilasa, la cual es la encargada de producir el paso de tirosina a dopamina en primer lugar. Después, la dopamina es metabolizada por la monoaminoxidasa tipo B (MAOB) y la catecol-O-metiltransferasa (COMT). En el SNC de perros geriátricos se han podido observar niveles bajos de dopamina, pudiendo estar causados por un aumento de los niveles de MAOB o por una disminución de la tirosinahidroxilasa (Azkona *et al.*, 2005).
- **Sistema colinérgico:** Está compuesto por neuronas ubicadas en el prosencéfalo basal y sus largos axones que llegan hasta la corteza cerebral y al hipocampo y es el sistema encargado de modular la función cognitiva. En el envejecimiento y enfermedades cognitivas que sufren los perros, el deterioro cognitivo está asociado a un daño progresivo de las fibras colinérgicas y con la alteración de las enzimas específicas del sistema, como son la acetiltransferasa (ChAT) y la acetilcolinesterasa (AChE). Ambas enzimas son muy importantes en la transmisión colinérgica, ya que participan en el metabolismo de la acetilcolina, y su disminución o destrucción pueden derivar en estados de demencia, cambios de comportamiento y dificultad a la hora de realizar habilidades o acciones aprendidas previamente (Orta-Salazar *et al.*, 2014). Con el envejecimiento, la funcionalidad de la AChE se ve disminuida y como consecuencia también se ve disminuida la síntesis de acetilcolina, la cual es mayor en la corteza o el hipocampo. Además, esta disminución ocurre igual en los receptores colinérgicos, tanto en los nicotínicos como en los muscarínicos, pero a diferencia con la anterior, se produce a nivel de todo el cerebro. Las consecuencias que tiene toda esta disminución de AChE, acetilcolina y receptores colinérgicos son una menor capacidad para el aprendizaje y la memoria (Azkona *et al.*, 2005).

En definitiva, los trastornos neurodegenerativos relacionados con la edad y el envejecimiento en perros son patologías complejas y multifacéticas, en las que la formación de placas seniles de β -amiloide, el daño de los vasos cerebrales, la disminución de neurotransmisores como son la acetilcolina y la dopamina, el daño oxidativo y las altas concentraciones de proteínas tóxicas dificultan el correcto funcionamiento de las

células neuronales, produciendo isquemia y una posterior eliminación del tejido. Todo esto produce cambios cognitivos y de comportamiento en el perro, aunque los dos factores más importantes y destacados en el SDC son la acumulación de A β en el parénquima cerebral y en las paredes de los vasos sanguíneos y la proteína TAU en forma de ovillos o redes neurofibrilares (NFT) (Prpar Mihevc y Majdic, 2019).

Por otro lado, se han asociado diferentes factores de riesgo con el envejecimiento cerebral y el SDC en perros, aunque no se han explorado por completo dichos factores a diferencia de la EA en humana. Uno de los factores de riesgo más importantes es la edad, ya que a medida que va aumentando esta, aumenta el riesgo de presentar signos compatibles con el SDC. En cuanto a la raza, habría una controversia en cuanto si se considera como factor de riesgo o no, ya que autores afirman que sí y otros por el contrario que no, pero a pesar de esto, se podría considerar que los perros de raza pequeña tienen mayor probabilidad de desarrollar el SDC debido a que tienen una vida más larga que los perros de raza grande (Salvin *et al.*, 2010). El género parece ser un factor de riesgo significativo tanto en la EA como en el SDC, ya que, en este último caso, la incidencia en perras se vio que fue más del doble que en perros (Pan, 2021).

Las hormonas gonadales también suponen un factor de riesgo, ya que se demostró que los perros esterilizados, tanto machos como hembras presentan aproximadamente el doble de probabilidades de desarrollar deterioros cognitivos en comparación con los perros enteros (Azkona *et al.*, 2009). También se ha demostrado que los estrógenos y los andrógenos tienen efectos neuroprotectores y por ello la deficiencia de hormonas sexuales se puede considerar como riesgo para el envejecimiento cerebral y la demencia en perros y personas como se ha mencionado anteriormente (Pan, 2021).

5.1.2 CUADRO CLÍNICO.

Una vez alcanzada la edad de siete años o más, los perros se consideran como caninos senior, con riesgo de poder desarrollar alguna enfermedad relacionada con la edad, como es el SDC. Los signos clínicos de esta enfermedad pueden aparecer a partir de los siete años, aunque son más relevantes y manifiestos a medida que aumenta la edad. Uno de los problemas que se encuentra a diario en la clínica y que hace que esta enfermedad esté infradiagnosticada es que los propietarios suelen pasar por alto estos signos de SDC, no prestándoles atención y achacándolos al propio envejecimiento del perro debido al desconocimiento en la mayoría de los casos por parte del propietario, o bien a veces, los propietarios no se dan cuenta de estos signos de cambios en el comportamiento. La edad de aparición de los signos clínicos, aunque no depende de la raza en sí, sí que es cierto que viene influenciada ya que las razas más pequeñas tienen una vida más

larga que las grandes, por lo que es posible reconocer más signos clínicos de SDC en las razas pequeñas (Seisdedos Benzal y Galán Rodríguez, 2016).

Los signos clínicos que pueden aparecer se clasifican en varias categorías, a partir de un protocolo de diagnóstico denominado DISHAA, cuyo acrónimo proviene de las palabras en inglés “Disorientation”, “Interactions”, “Sleep-wake”, “Housetraining”, “Activity” y “Anxiety”, lo que se ha tratado de traducir al castellano como “Desorientación”, “Interacción”, “Sueño-vigilia”, “Higiene”, “Actividad” y “Ansiedad” (Tabla 1). Estos signos no tienen por qué aparecer todos en un mismo paciente, sino que algunos perros pueden presentar un solo síntoma clínico de una única categoría y, por el contrario, otros pueden mostrar varios síntomas de diferentes categorías (García-Belenguer *et al.*, 2019).

Además, de los signos clínicos mencionados en la Tabla 1, también se han observado cambios que modifican la respuesta a estímulos, ya sea aumentándola o disminuyéndola, y alteración en el consumo de alimento o de agua. También se ha sugerido, que al igual que ocurren en la EA, los perros con SDC podrían presentar anosmia (García-Belenguer *et al.*, 2019).

Los cambios de comportamiento pueden ser de presentación aguda, pero generalmente, son graduales. Uno de los primeros signos que suelen detectar los propietarios son los cambios relacionados con otras personas, ya que perros que anteriormente mostraban “alegría” ante la llegada de ciertas personas a la casa, ahora no parece importarles su presencia o incluso podrían reaccionar como si fueran extraños. Otro signo que suelen reconocer los propietarios es la pérdida del ritmo “normal” de las actividades de la mascota en el día a día, es decir, alteración en la rutina relacionada con los horarios de comida, juego y actividad o sueño entre otros (Cervantes Sala, 2012).

Tabla 1. Signos clínicos del SDC (modificado de García-Belenguer et al., 2019)

D	Disorientation (Desorientación)	<ul style="list-style-type: none"> ❖ En ocasiones tiene la mirada perdida frente a las paredes o el suelo. ❖ Se pierde en casa o en el paseo habitual. ❖ Permanece en el lado equivocado de la puerta de casa o del ascensor para salir/entrar. ❖ Se queda bloqueado y es incapaz de sostener ciertos obstáculos. ❖ Le cuesta reconocer a la gente/otros animales familiares. ❖ Le cuesta encontrar comida en el suelo.
I	Interactions (Interacciones sociales)	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Disminución de la búsqueda de contacto social (evita el contacto) o incremento del apego hacia el propietario. ❖ Disminución en el comportamiento de saludo cuando los dueños llegan a casa. ❖ Alteración en la relación con otros perros (menos social/irritable/agresivo). ❖ Alteración en la relación con las personas (menos social/irritable/agresivo).
S	Sleep-wake (Sueño-vigilia)	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Duerme menos por la noche: los animales pueden vocalizar, rascar superficies o deambular. ❖ Incremento del tiempo de sueño durante el día.
H	Housetraining (Higiene. Pérdida de hábitos higiénicos, problemas de aprendizaje y memoria)	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Orina/defeca en casa en lugares donde antes no lo hacía sin reparar en la presencia o ausencia del propietario. ❖ Disminución o pérdida de las señales de aviso para orinar/defecar, o de la conducta de marcaje. ❖ Orina/defeca en casa después de venir de la calle. ❖ Orina/defeca en su cama o en la zona de descanso. ❖ Disminución de la capacidad para llevar a cabo tareas u órdenes aprendidas. En ocasiones también puede ocurrir que el perro pierda la inhibición social y muestre conductas como, p. ej., robar comida de la mesa en presencia del dueño cuando antes no lo hacía. ❖ Disminución en la receptividad para llevar a cabo órdenes o trucos conocidos. ❖ Incapacidad o lentitud para aprender nuevas tareas.
A	Activity (Actividad)	<p>Actividad disminuida (apatía):</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Disminución en la exploración/actividad/juego. ❖ Disminución en la higiene "personal" <p>Actividad aumentada o repetitiva (característico de animales con un cuadro avanzado):</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Deambula por casa sin rumbo u objetivo. ❖ Muestra comportamientos repetitivos (p. ej., ladrado estereotipado o caminar siempre siguiendo el mismo circuito).
A	Anxiety (Ansiedad)	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Vocalizaciones (junto con agitación). ❖ Ansiedad, miedo/fobia a estímulos auditivos o visuales. ❖ Ansiedad, miedo/fobia a lugares (superficies o localizaciones). ❖ Ansiedad/miedo a personas. ❖ Ansiedad por separación (APS).

El cambio en el ciclo sueño/vigilia se manifiesta cuando los perros empiezan a gimotear, ladrar o deambular durante las noches. Todo esto hace que los perros se muestren más apáticos durante el día y sus períodos de sueño se alarguen, ya que por las noches apenas duermen. En cuanto a la interacción social, esta se ve disminuida con los dueños, otras personas conocidas, animales y el ambiente, por lo que los perros se muestran aislados. Además, perros que antes mostraban entusiasmo por sus dueños o personas de la familia, ahora se muestran indiferentes e incluso alguna vez agresivos. Esto también pasa en las relaciones con otros perros, ya que se pueden mostrar más agresivos. Por otro lado, se producen también cambios en los hábitos higiénicos, ya que perros acostumbrados a orinar/defecar en las salidas a la calle, ahora lo hacen en casa cuando nunca lo habían hecho. Todo esto puede producirse debido a que el perro espere en la

puerta equivocada de salida y el propietario no se dé cuenta de que quiere salir a la calle o que haya un error en la asociación entre el lugar adecuado y la conducta de eliminación, todo esto consecuencia de la desorientación asociada al SDC. Esta desorientación puede producir confusión en los perros a la hora de reconocer personas, lugares y objetos, causándoles dificultad a la hora de encontrar a sus propietarios y orientarse en el espacio. Estos perros, como se ha mencionado anteriormente, suelen mostrarse aislados en casa, tener reacciones de miedo o sorpresa a objetos nuevos o conocidos, además de mostrar conductas de estrés o confusión cuando se producen cambios en la casa ya que su capacidad de aprendizaje es menor y les cuesta acomodarse (Azkona *et al.*, 2005).

5.1.3 DIAGNÓSTICO.

La medicina veterinaria geriátrica cada vez está teniendo mayor importancia, lo que ha supuesto la prolongación de la esperanza de vida de los animales de compañía. A pesar de que el SDC tiene una prevalencia que afecta entre un 14% y un 60% de la población total de perros, se trata de una patología infradiagnosticada en la clínica, ya que menos del 2% de los casos son realmente diagnosticados. El SDC suele observarse principalmente en perros de razas pequeñas mayores de 8 años que muestran un inicio lento de cambios cognitivos y de comportamiento. Además, la gravedad de los signos clínicos se ve incrementada con la edad y se suelen diagnosticar aproximadamente a los 11 años, aunque experimentalmente se ha visto una disminución de algunas funciones cognitivas a partir de los 6 años de edad (García-Belenguer *et al.*, 2019; Stylianaki *et al.*, 2020; Vikartovska *et al.*, 2021).

El diagnóstico que se lleva a cabo para confirmar el SDC es un diagnóstico por exclusión. Es necesario realizar un diagnóstico diferencial, ya que hay enfermedades como tumores cerebrales, hipertensión, afecciones neurológicas, desequilibrios metabólicos y hormonales u otros tipos de alteraciones como se detallan en la Tabla 2, que pueden mostrar signos clínicos comúnmente observados en el SDC (García-Belenguer *et al.*, 2019).

Tabla 2. Diagnóstico diferencial del Síndrome de Disfunción Cognitiva (SDC) canino (García-Belenguer et al., 2019).

Tipo de alteración.	Diagnóstico diferencial.
Alteraciones de la conducta.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Patologías de origen intracraneal. <ul style="list-style-type: none"> ○ Crisis epilépticas (principalmente focales). ○ Alteraciones de pares craneales: alteración de respuesta a estímulos. ○ Síndrome vestibular: alteración de la audición. ○ Accidentes cerebrovasculares. ○ Neoplasias. ➤ Dolor. ➤ Otros procesos oncológicos. ➤ Déficits sensoriales (vista, oído) ➤ Problemas primarios de comportamiento <ul style="list-style-type: none"> ○ Miedos y fobias. ○ Trastornos relacionados con la separación. ○ Agresividad. ○ Exceso de vocalizaciones. ○ Conducta destructiva. ○ Comportamientos compulsivos.
Problemas de la eliminación inadecuada y pérdida de hábitos higiénicos.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Problemas renales y del tracto urinario: <ul style="list-style-type: none"> ○ Enfermedad renal crónica. ○ Infecciones del tracto urinario. ➤ Problemas gastrointestinales: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alteraciones dentales. ○ Alteraciones hepatobiliares. ○ Diarrea crónica. ○ Insuficiencia pancreática exocrina. ➤ Problemas del aparato reproductor. <ul style="list-style-type: none"> ○ Tumor testicular. ○ Hiperplasia prostática benigna. ➤ Problemas endocrinos. <ul style="list-style-type: none"> ○ Hipotiroidismo. ○ Diabetes mellitus. ○ Hiperadrenocorticismismo (enfermedad de Cushing).
Problemas relacionados con la movilidad y la intolerancia al ejercicio.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Problemas cardiovasculares. ➤ Afecciones neuromusculares. ➤ Huesos y articulaciones.

La detección y diagnóstico del SDC se basan principalmente en la observación de signos clínicos englobados en el acrónimo DISHAA expuestos anteriormente. Dicho diagnóstico depende en gran medida de la capacidad de los propietarios y de los veterinarios para observar y detectar estos signos, que en la mayoría de las ocasiones se atribuyen a síntomas normales del envejecimiento. Para la detección del SDC existen varias herramientas que pueden ser utilizadas, como por ejemplo los cuestionarios de detección que incluyen una lista de posibles signos. Hay diferentes cuestionarios disponibles, los cuales se muestran en el apartado de Anexos, y dependiendo de la puntuación obtenida, se puede clasificar la enfermedad en varios estadios (Prpar Mihevc y Majdic, 2019).

CADES (*Canine Dementia Scale*): Este cuestionario permite determinar la progresión y gravedad de la patología utilizando 17 ítems, que están agrupados en cuatro categorías del comportamiento (orientación espacial, interacciones sociales, ciclo sueño-vigilia y eliminación inadecuada). Cada categoría tiene una puntuación distinta en función de la propia categoría y de la frecuencia de aparición de los diferentes ítems que forman parte de ella. Para determinar el grado de SDC, se suman todos los puntos obtenidos en dichas categorías y en función de la puntuación final, se puede clasificar en: envejecimiento normal, SDC leve, SDC moderado y SDC grave (Madari *et al.*, 2015)(Anexo 1).

CDRR (*Canine Cognitive Dysfunction Rating Scale*): Este cuestionario permite evaluar el SDC gracias a una escala de calificación del SDC que está compuesta por 13 puntos basados en elementos del comportamiento que se asocian al SDC, de los cuales tres puntos son sensibles a la gravedad de la etapa de la enfermedad. También se tiene en cuenta en este cuestionario la frecuencia de aparición de los signos. Este tipo de cuestionario tiene una alta precisión diagnóstica, pero a pesar de ello, es necesario que se complete con otras pruebas (Salvin *et al.*, 2010, 2011; Ozawa *et al.*, 2019)(Anexo 2).

CAWEC: Este cuestionario ha sido desarrollado por CAWEC (Companion Animal Welfare Education Center). Se trata de una escala de evaluación cognitiva canina que permite evaluar el SDC a partir de 17 ítems, que están agrupados en las 6 variables del SDC (desorientación, interacción social alterada, ciclo sueño-vigilia, alteración del aprendizaje, nivel de actividad y ansiedad). Cada categoría tiene una puntuación específica dependiendo de la propia categoría en sí. Para determinar el grado de SDC, se suman todos los puntos obtenidos y dependiendo de la puntuación final, se puede clasificar en 3 categorías: envejecimiento normal, deterioro cognitivo leve y deterioro avanzada de la función cognitiva (Amat Grau y Le Brech, 2020; Stylianaki *et al.*, 2020)(Anexo 3).

A partir de una cierta edad, entorno a los 8 o 9 años en los perros, es muy recomendable realizar estos cuestionarios o el uso de las “checklists” tanto a perros con presencia de signos clínicos como a los que no los presentan, ya que pueden ser de gran ayuda para diagnosticar de forma precoz dicha enfermedad (García-Belenguer *et al.*, 2019).

Además de los cuestionarios, existen más herramientas para el diagnóstico del SDC como pueden ser los test neuropsicológicos:

- **Test cognitivos:** Estos tipos de test se realizan en laboratorios y son útiles para evaluar la relación que existe entre la edad y la capacidad cognitiva, caracterizar las bases neurobiológicas del SDC y valorar el grado de disfunción cognitiva del animal para ver si es necesario que reciba un tratamiento, asegurando la evaluación de las capacidades motoras y sensoriales de los perros en todas las pruebas que componen este tipo de test. Además, estas pruebas permiten identificar el

inicio del declive cognitivo de forma temprana. Para llevarlos a cabo se usa un aparato estandarizado con el cual el responsable de laboratorio que realiza dicha prueba puede presentar al perro objetos en diferentes localizaciones. Si el perro desplaza el objeto correcto o en la localización correcta, consigue un premio de comida que se encuentra situado en un pocillo debajo del objeto en cuestión. A pesar de resultar útiles en el diagnóstico precoz del SDC, estos test no suelen realizarse en la clínica debido a su complejidad y necesidad de entrenamiento previo (González-Martínez *et al.*, 2012; Chapagain *et al.*, 2018).

- **Test “no cognitivos”:** El comportamiento espontáneo como la locomoción, la exploración y las interacciones sociales también se ven afectadas o alteradas en el SDC. En estos test de tipo “open-field”, los cuales analizan el comportamiento espontáneo del animal como la locomoción, la exploración y las interacciones sociales, se ha observado que los perros con SDC presentan menor actividad de locomoción que los perros ancianos sanos y los jóvenes, al igual ocurre con la exploración, ya que se ve disminuida en los perros enfermos. Por último, la interacción social se ve disminuida en aquellos perros con deterioro cognitivo, ya que muestran menos interés por sus dueños o tienden a ignorarlos a diferencia de los perros jóvenes o geriátricos sanos. Además, también se puede evaluar el efecto de la edad y la gravedad en el SDC a partir de 2 tareas: la búsqueda de alimentos y la resolución de problemas. Los perros con SDC grave tiene déficit en la búsqueda y encuentro de alimentos a diferencia de los perros con SDC leve y jóvenes, pero en cuanto a la resolución de problemas no hay diferencias significativas entre enfermos de SDC grave y enfermos de SDC leve. El inconveniente de este tipo de prueba es que todavía sigue en vías de investigación por lo que es muy difícil llevarlo a cabo en la clínica (González-Martínez *et al.*, 2012; Chapagain *et al.*, 2018).

El diagnóstico por imagen puede resultar útil para determinar si la sintomatología está causada por el SDC o es secundaria a un problema orgánico. Las pruebas que se pueden realizar son:

- **Tomografía Computarizada (TC):** Generalmente se utiliza para descartar otras causas posibles como podrían ser tumores intracraneales o hidrocefalia. Además, con esta prueba también se podría apreciar el patrón cerebral típico del SDC: atrofia cortical, ensanchamiento de los surcos corticales, ventriculomegalia, retracción de las circunvoluciones corticales y engrosamiento, y calcificación de las meninges (González-Martínez *et al.*, 2012; Vite, Charles H. y Head, 2015)
- **Resonancia Magnética (RM):** También se pueden observar todos los hallazgos comentados en el apartado anterior, aunque en este caso, los más típicos son la ventriculomegalia, el ensanchamiento de los surcos corticales y la disminución del grosor de la adhesión intertalámica (Yun *et al.*, 2020).

- **Tomografía Computarizada por emisión de fotón único (SPECT):** Permite observar la disminución de la perfusión cerebral en las regiones frontal, temporocortical y subcortical en perros geriátricos. Además, se ha demostrado que la unión de isotopos a receptores serotoninérgicos en la región frontocortical disminuye con la edad del animal (González-Martínez *et al.*, 2012).
- **Tomografía Computarizada por emisión de positrones (PET):** Está considerada como una herramienta precoz en el diagnóstico de enfermedades cerebrales, ya que proporciona imágenes de los procesos bioquímicos cerebrales. Además, estas imágenes son una herramienta muy importante para la evaluación de la etiología y el diagnóstico. En el caso de la detección precoz de EA, en la clínica humana, el trazador (compuesto administrado al paciente para emitir radiación) más importante y utilizado es el 2-[¹⁸F] fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) (¹⁸F-FDG), el cual mide la tasa de consumo cerebral regional de glucosa. El equipo de Yun quiso demostrar cómo el uso de (¹⁸F-FDG) podría facilitar el diagnóstico precoz del SDC como ocurre con la EA. Sin embargo, el uso de PET con ¹⁸F-FDG no ha demostrado su eficacia en medicina veterinaria tal y como lo ha hecho en humana, aunque los datos obtenidos servirán para futuras investigaciones sobre el diagnóstico de DC en veterinaria (Yun *et al.*, 2020).

Por último, los biomarcadores son una muy buena herramienta también para el diagnóstico del SDC. Idealmente los biomarcadores deberían medirse tanto en líquido cefalorraquídeo (LCR) como en el plasma. En perros, el biomarcador que más se analiza es la proteína A β plasmática, en sus formas A β ₄₀ y A β ₄₂ y también el ratio entre ambas. Estos parámetros se ven elevados en perros con SDC leve, a diferencia de los pacientes con SDC más graves en los que aparecen disminuidos, de modo que la determinación de A β en plasma podría servir de ayuda para el diagnóstico precoz del SDC (González-Martínez *et al.*, 2012; Stylianaki *et al.*, 2020).

En el estudio realizado recientemente por el equipo de Vikartovska (2021) sobre 24 perros de más de 8 años de edad, que no padecían enfermedades secundarias, se utilizó un protocolo que integraba cuestionarios CADES, medición de biomarcadores periféricos (AST, ALT, Na y Cl) y biomarcadores para neurodegeneración (NFL, proteína TAU y péptido A β ₄₂) en suero sanguíneo que podría permitir el diagnóstico temprano de pacientes caninos con trastornos cognitivos leves. En dicho trabajo se demostró que animales que tenían un trastorno cognitivo leve diagnosticado con CADES, presentaban elevados niveles de enzimas hepáticas (AST y ALT) y niveles reducidos de sodio y cloruro (Vikartovska *et al.*, 2021), parámetros que se encuentran alterados del mismo modo en personas que sufren EA. Por otra parte, en el mismo trabajo de Vikartovska (2021), como en el estudio realizado por Panek *et al.*, (2021), también se ha visto que, al igual que ocurre en humanos, los niveles de NFL en plasma van aumentando con la edad del animal, y que dicho incremento es significativamente muy superior en la enfermedad neurodegenerativa,

además se correlaciona con las puntuaciones CADES. Por tanto, la concentración de NFL en plasma canino se podría utilizar como biomarcador del neuroenvejecimiento y la neurodegeneración (Panek *et al.*, 2021; Vikartovska *et al.*, 2021). En el caso de los niveles de proteína TAU y péptido A β ₄₂ en plasma, hubo una gran variabilidad entre perros, algo que también ocurre en los enfermos de EA. En el caso de estos últimos marcadores señalados, se necesitarán más estudios para determinar si son válidos para el diagnóstico de la SDC (Vikartovska *et al.*, 2021).

Debido a la necesidad de complementar los biomarcadores con otras pruebas para realizar un diagnóstico más completo, Phochantachinda *et al.*, (2021) en su estudio propusieron complementar esto biomarcadores con un perfil proteómico específico basado en sangre de perros con SDC. La proteómica es una de las técnicas más importantes que permite investigar más ampliamente en el ámbito de las enfermedades neurodegenerativas, por lo que puede ser una herramienta interesante para fines de diagnóstico del SDC en un futuro (Phochantachinda *et al.*, 2021).

5.1.4 TRATAMIENTO.

Por el momento, no se conoce un tratamiento curativo para el SDC. El objetivo de los tratamientos aplicados actualmente es enlentecer la progresión del daño neuronal y muerte celular e intentar mejorar la calidad de vida del paciente en la medida de lo posible. Con dicho tratamiento también se intenta tratar las posibles patologías subyacentes, disminuir el estrés y disminuir los signos clínicos. Para ello, el tratamiento está dividido en tres pilares claves para garantizar todo lo anteriormente dicho, dichos pilares son: el manejo del entorno, el tratamiento farmacológico y el manejo dietético y nutricional (García-Belenguer *et al.*, 2019).

También es importante una correcta información del propietario, ya que muchos no entienden por qué sus perros se comportan de esa forma cuando antes no lo hacían, por lo que hay que informar de la sospecha de la enfermedad y explicar en qué consiste ya que muchos propietarios desconocen el SDC y las pautas que tendrán que llevar a partir de ese momento en el cuidado de sus mascotas (Cervantes Sala, 2012).

5.1.4.a MANEJO DEL ENTORNO.

Como ya se ha mencionado anteriormente, el SDC provoca limitaciones y alteraciones del comportamiento en el animal, por lo que un punto clave en el tratamiento es facilitar la adaptación del perro al medio en el que vive. Para ello, los propietarios pueden seguir una serie de pautas tanto generales como específicas.

- ❖ **Pautas generales:** En primer lugar, se debe evitar el uso del castigo y es importante establecer unas rutinas, ya que la falta de rutinas y la imprevisibilidad es una de las causas más importantes de estrés en perros enfermos. En esta rutina diaria se aconseja establecer unos horarios de comidas y paseos, e incluso de juegos, ya que con esto conseguiremos que el animal pueda predecir lo que va a suceder en cada momento del día y disminuya su estrés. También se aconseja que los paseos sean de corta duración, pero con mayor frecuencia que en un pasado, sobre todo si se trata de perros con problemas de movilidad. Otra pauta que tiene que llevar el propietario es el enriquecimiento ambiental, ya que con esto se promueve la estimulación mental y permitir que el propio animal pueda expresar sus propias conductas necesarias para su bienestar. Este enriquecimiento ambiental puede ser de dos tipos:
 - **Enriquecimiento social:** su objetivo es aumentar la interacción social entre el animal y el/los propietario/s. Esto se lleva a cabo mediante el adiestramiento, realizando órdenes sencillas que pueden ser ayudadas de gestos visuales o a través del juego con el propietario.
 - **Enriquecimiento ocupacional:** su objetivo es garantizar que el animal pueda realizar diferentes actividades y que esté ocupado gran parte del día. Esto se lleva a cabo mediante juegos sencillos de buscar comida o juguetes nuevos, son aconsejables aquellos en los que se puede introducir comida.

En definitiva, lo importante es adaptar el entorno a las capacidades físicas y cognitivas del animal, por lo que hay que facilitar el acceso a los recursos y la orientación cuando los animales tienen déficits sensoriales. Una técnica para esto sería utilizar diferentes superficies en el suelo o usar aromas que le faciliten identificar en qué zona de la casa está y poderse orientar él mismo (García-Belenguer *et al.*, 2019; Amat Grau y Le Brech, 2020).

- ❖ **Pautas específicas:** Además del entorno y la rutina que llevan los perros con SDC, también tenemos que actuar en otros ámbitos, ya que, al verse afectado el comportamiento, el animal puede tener problemas relacionados con la desorientación y para paliar este problema se pueden añadir al entorno nuevos olores, sonidos o elementos que ayuden a que el animal pueda orientarse. También pueden aparecer problemas en la interacción social, ya que estos animales pueden

mostrar conductas de miedo, agresividad... para solucionar estas conductas lo más recomendable es seguir unas pautas de modificación de conducta específicas con ayuda de un especialista. Para evitar los problemas derivados de los hábitos higiénicos se puede crear una nueva área de eliminación, además de aumentar la frecuencia de paseos como se ha mencionado anteriormente. Finalmente, pueden aparecer problemas relacionados con el sueño-vigilia, los cuales pueden ser bastante molestos para los propietarios, ya que les incomoda que su perro moleste durante la noche. Para disminuir estos “nuevos hábitos nocturnos” es aconsejable seguir una serie de pautas como proporcionar la mayor cantidad de luz natural durante el día y disminuir lo mayor posible la luz por la noche, aumentar la actividad del perro durante el día ya sea con juegos, actividad durante el paseo o adiestramiento con su propietario, ya que de esta forma conseguiremos que de noche el perro esté cansado y tenga un sueño más largo. Otra medida interesante es la de proporcionar una zona de descanso con las preferencias del animal, dejando que sea él quien elija en que zona de la casa quiere dormir, además de utilizar un collar o difusor de feromonas en su cama (Azkona *et al.*, 2005; García-Belenguer *et al.*, 2019).

5.1.4.b TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

A la hora de utilizar el fármaco adecuado se tendrán que observar los signos clínicos que presente el animal y en función de estos elegir dicho fármaco. Hay una variedad de fármacos con distintos efectos: algunos mejoran el flujo de sangre al cerebro, otros actúan como antioxidantes, varios se encargan de activar el sistema noradrenérgico o inhibir la acetilcolinesterasa... Aunque el propósito que se sigue actualmente es el de retrasar la progresión de la enfermedad, en vez de ser solo un tratamiento sintomático (García-Belenguer *et al.*, 2019; Prpar Mihevc y Majdic, 2019). Los diferentes fármacos que se utilizan son los descritos en la Tabla 3 (González-Martínez *et al.*, 2012).

Además de los fármacos mencionados en la Tabla 3, en el estudio realizado por Zakošek Pipan *et al.*, (2021) se ha demostrado que se podría usar para el tratamiento del SDC es un inhibidor de la butilcolinesterasa (BChEi), ya que la butilcolinesterasa (BChE) es una enzima encargada de hidrolizar esteres exógenos presentes en el relajante neuromuscular. En perros con SDC moderado tratados con BChEi se observó una mejora en los signos clínicos de las capacidades cognitivas y en las puntuaciones de los cuestionarios CADES, también se vieron mejoras en otras pruebas de diagnóstico como en la búsqueda de alimentos y resolución de problemas. Sin embargo, en perros no tratados se vio que a los tres meses la enfermedad progresó de moderada a grave rápidamente (Zakošek Pipan *et al.*, 2021).

Otra serie de compuestos que se pueden utilizar para paliar o disminuir los síntomas producidos por el deterioro cognitivo son los nutracéuticos expuestos en la Tabla 4 (González-Martínez *et al.*, 2012).

Tabla 3. Terapia farmacológica en el Síndrome de Disfunción Cognitiva. (González-Martínez *et al.*, 2012)

Nombre del fármaco	Tipo de fármaco	Efecto
Selegilina	IMAO (Inhibidor de la monoamino oxidasa)	Se encarga de aumentar la dopamina y otras catecolaminas. Tiene efecto neuroprotector y ayuda a mejorar los síntomas del animal.
Nicergolina	Antagonista alfa-1 y alfa-2 adrenérgico	Incrementa la perfusión cerebral, la transmisión neuronal, <i>turnover</i> de dopamina y noradrenalina, tiene efecto neuroprotector e inhibe la agregación plaquetaria.
Propentofilina	Metilxantinas	Incrementa el aporte de oxígeno en el SNC pero sin incrementar la demanda de glucosa, inhibe también la agregación plaquetaria y aumenta el flujo sanguíneo en el cerebro.
Adrafinil Modafanil	Agonistas alfa-1	Se encargan de mantener el estado de atención, de alerta, el ritmo de sueño-vigilia, la memoria y el aprendizaje. Además, también tiene efecto neuroprotector.
Phenserina Donezepilo	Colinérgicos	Se encargan de mejorar el aprendizaje y la memoria.
Melatonina	Hormona	Se encarga de ayudar a restablecer el ritmo circadiano y así mejorar los problemas relacionados con el sueño-vigilia.
Difenhidramina	Antihistamínico	Actúa como sedante.
Trazodona Difenhidramina	Antidepresivos	Se encargan de inhibir la recaptación de serotonina.
Alprazolam Diazepam Oxazepam Clonazepam Lorazepam	Benzodiazepinas	Tienen acción sedativa y ansiolítica.
Bupiriona	Ansiolítico	Tiene efecto ansiolítico.
Fluoxetina Sertralina	Inhibidores selectivos de la bomba de recaptación de serotonina.	Son antidepresivos, ansiolíticos, ayudan a disminuir la ansiedad, agresividad e impulsividad.

Tabla 4. Tipos de nutraceuticos empleados en el tratamiento del SDC.

Nutraceutico	Efectos
Fosfaditilserina	Es un fosfolípido de las membranas celulares, especialmente en la zona sináptica de las neuronas. Ayuda a mejorar la sintomatología en perros con SDC.
Ácido Docosahexaenoico (DHA)	Es un ácido graso omega-3 que participa en el mantenimiento de la función celular del cerebro. Una disminución de este puede producir alteraciones cognitivas, por lo que es muy importante que esté presente en las concentraciones adecuadas.
Ginkgo biloba	Es un inhibidor de la MAO A y B. El uso de este junto a otros nutraceuticos podría mejorar la memoria de perros de edad avanzada.
Vitamina B6	Interviene en la síntesis de neurotransmisores y participa en la regulación de los niveles de neurotransmisores y en la transmisión sináptica.
Vitamina E	Previene el daño de las membranas celulares gracias a su efecto antioxidante.
S-Adenosyl-L-Metionina (SAME)	Mantiene la fluidez de las membranas celulares, las funciones de los receptores, el funcionamiento de los neurotransmisores e incrementa la producción de glutatión.

5.1.4.c MANEJO DIETÉTICO.

El envejecimiento cerebral se ve favorecido por factores como el estrés oxidativo y la inflamación crónica, lo que produce la aceleración de enfermedades como el SDC o la EA. Además de estos factores, existen muchos otros como la deficiencia de DHA, niveles altos de homocisteína, niveles bajos de vitamina B6, B12 y ácido fólico, y elevada presión arterial. Por tanto, el manejo dietético tiene como objetivo reducir este estrés oxidativo, corregir los cambios metabólicos provenientes del deterioro cognitivo y mejorar la función mitocondrial y la salud neuronal para disminuir estos factores de riesgo que aumentan la progresión del SDC. Las dietas compuestas por frutas, verduras, semillas, legumbres, frutos secos, aceites de pescado, extractos vegetales junto con antioxidantes y cofactores mitocondriales como el ácido alfa-lipoico y L-carnitina, se ha demostrado que son capaces de mejorar la función cognitiva tanto en humanos como en perros (Landsberg, 2019).

En el estudio de Pan, Y *et al.*, (2018) se demostró que la combinación de una dieta suplementada con triglicéridos de cadena media (TCM) y la combinación de nutrientes neuroprotectores (CNN) mejora los signos clínicos en los perros con SDC. Los antioxidantes que componen la dieta CNN ayudan a aumentar el beneficio terapéutico de la dieta, ya que disminuye el estrés oxidativo e inflamación crónica, y corrige la deficiencia de DHA en sangre. Otro componente importante es la arginina, la cual promueve una mejor producción de arginina y óxido nítrico en sangre y con ello, una mejora en la circulación sanguínea y la función cognitiva del animal. Por último, la combinación de la dieta TCM y CNN tiene una acción sinérgica,

ya que la TCM puede potenciar los efectos de CNN al mejorar la función cognitiva gracias al mayor aporte de energía al cerebro en forma de cuerpos cetónicos en perros con SDC (Pan *et al.*, 2018; Landsberg, 2019).

5.1.4.d INMUNOTERAPIA.

Este tipo de tratamiento experimental sigue estudiándose y podría tener resultados esperanzadores, ya que se ha visto que la inmunoterapia con A β podría reducir la presencia de placas amiloides. La vacuna contra A β_{42} dio como resultado la disminución de los niveles plasmáticos de A β_{42} en animales vacunados, la disminución de placas de A β en la corteza prefrontal canina y la mejora de la función de la corteza frontal (González-Martínez *et al.*, 2012; Prpar Mihevc y Majdic, 2019).

5.2 ESTUDIO DE CAMPO.

El SDC actualmente es una enfermedad infradiagnosticada, principalmente por el desconocimiento de esta por parte de los propietarios, ya que en vez de pensar que los cambios comportamentales que sufre su perro pueden ser debidos a una enfermedad lo achacan al envejecimiento. Por ello, se ha realizado un estudio de campo para conocer la incidencia real del SDC en una pequeña muestra y poder compararla con la incidencia que se describe en los diferentes artículos bibliográficos que se han ido revisando al elaborar esta memoria. Además, con este cuestionario se ha querido dar a conocer el SDC a todos los propietarios que han participado y contribuir para que esta enfermedad pueda ser diagnosticada más precozmente.

Este estudio de campo se ha realizado a través de un cuestionario, en concreto, el desarrollado por CAWEC, el cual está compuesto por las preguntas incluidas en el Anexo 3 y consiste en una escala de evaluación cognitiva canina que permite evaluar el SDC a partir de 17 ítems. A continuación, se hace el sumatorio total de las diferentes categorías y se clasifican en 3 categorías: envejecimiento normal (0-7 puntos), deterioro cognitivo leve (8-40 puntos) y deterioro avanzado de la función cognitiva (41-69 puntos). Para facilitar la difusión y participación de los propietarios, dicho cuestionario se adaptó mediante formularios Google y se distribuyó gracias a la participación de la Clínica Veterinaria Elena Sáenz de la Comarca del Bajo Aragón y a través de redes sociales.

El cuestionario se realizó a propietarios con perros de 8 años o mayores, de manera que al final se recopilaron 101 encuestas. A continuación, se detallan los parámetros que se han analizado a partir de los resultados de las encuestas: la incidencia del SDC en esta muestra, número de animales que pertenece a

cada categoría y factores de riesgo que podrían influir en el SDC como son el sexo, la esterilización, la edad o la raza en menor medida.

En primer lugar, se analizó la incidencia del SDC en esta muestra, catalogando los animales en tres grupos según la puntuación de la encuesta: aquellos que mostraban un envejecimiento normal, aquellos que presentaban un deterioro cognitivo leve, y por último, los animales que mostraban un deterioro cognitivo avanzado.

Como se observa en la Figura 2, el 42.57% de los animales presentaron un envejecimiento normal, el 55.45% presentaron un deterioro cognitivo leve y finalmente el 1.98% restante un deterioro cognitivo avanzado. Con todo esto podría decirse que el 57.43% de los perros participantes presentaban SDC, por lo que esta prevalencia correspondería a la prevalencia descrita en la bibliografía de 14 al 60%. De todos los animales que participaron en este estudio de campo, solo en un caso se sospechaba que podía padecer SDC pero no había sido diagnosticado, por lo que también se confirma ese infradiagnóstico descrito en la bibliografía, menor del 2% de los casos (García-Belenguer *et al.*, 2019; Stylianaki *et al.*, 2020; Vikartovska *et al.*, 2021).

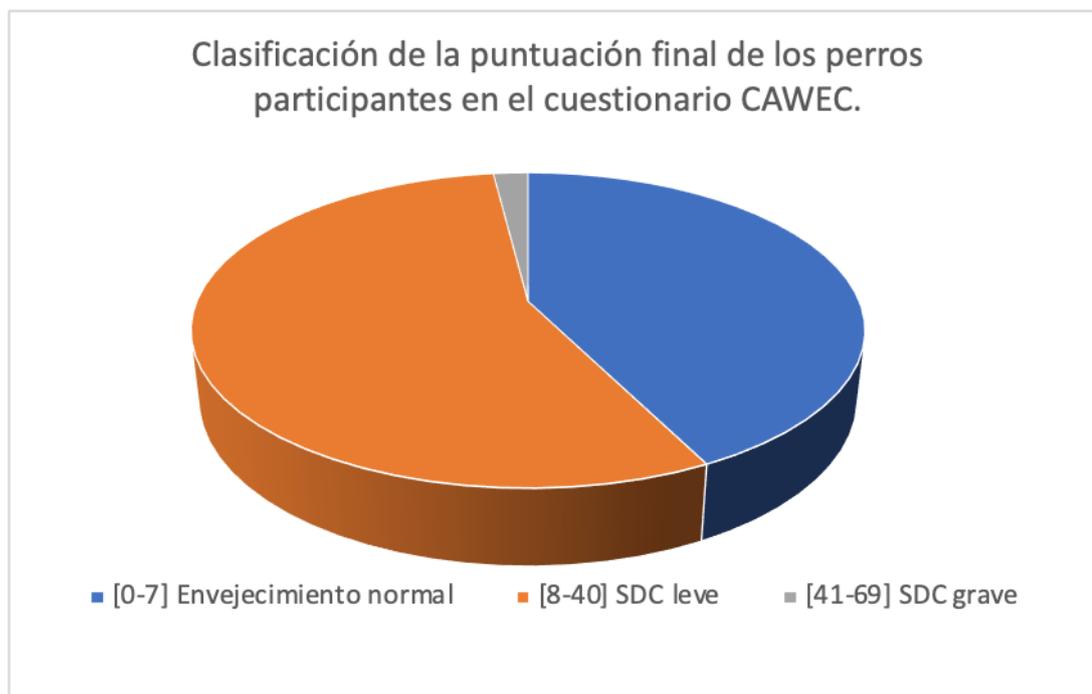


Figura 2. Clasificación de la puntuación final de los perros participantes en el cuestionario CAWEC. El 42.57% de los animales que participaron obtuvieron una puntuación inferior a 7 puntos, lo que significa que tenían un envejecimiento normal, el 55.45% obtuvieron entre 8 y 40 puntos en el cuestionario, lo que quiere decir que muestran un deterioro cognitivo leve, mientras que el resto de los animales, un 1.98%, mostraron un deterioro cognitivo grave, al alcanzar una puntuación superior a 40 puntos.

Al estudiar la incidencia del SDC por sexos, hay que tener en cuenta que el número de machos y hembras no era el mismo en la muestra. Si solamente atendemos al número total de animales enfermos (58), el 57% eran hembras y el 43% machos, pero como hemos dicho, el número de hembras totales en el grupo era superior al de machos. De las 56 hembras que formaban parte del estudio, 33 de ellas padecían SDC en alguna de sus categorías, es decir, el 58.9%. Por otra parte, la muestra estaba compuesta por 45 machos, de los cuales el 55.5% padecían la enfermedad. Aunque en la bibliografía se afirma que la incidencia en hembras es el doble que en machos (Pan, 2021), en nuestro caso no hemos detectado tales diferencias entre ambos sexos, esto podría deberse al tamaño limitado de nuestra muestra. Del mismo modo, la puntuación media entre hembras enfermas (16.4 puntos) y machos enfermos (16.6 puntos) fue similar. Sería necesario realizar un estudio con un mayor número de participantes para detectar posibles diferencias de incidencia o puntuación debida al sexo.

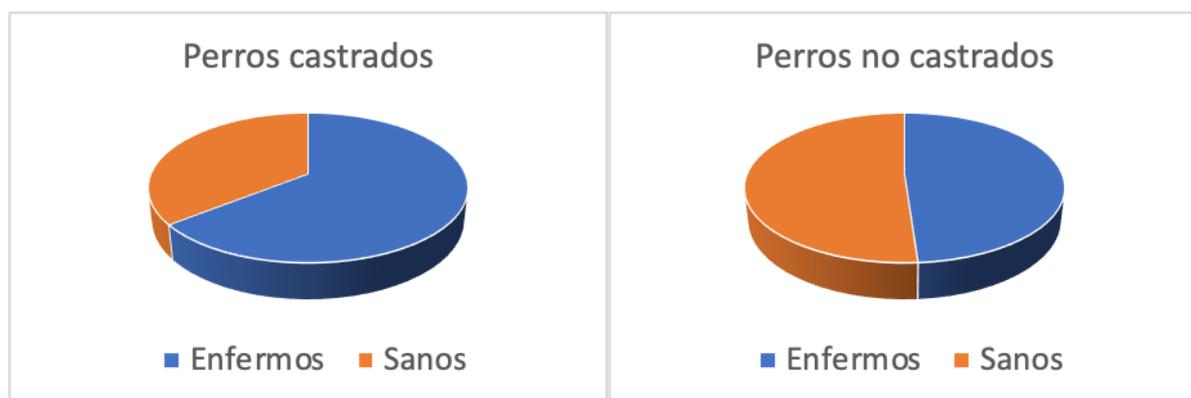


Figura 3. Clasificación de perros enfermos y sanos en función de si están castrados o no. De los perros participantes en el cuestionario, 56 perros estaban castrados. De estos, el 64.3% padecían SDC mientras que el 35.7% no estaban afectados. Los 45 perros restantes no estaban castrados y de estos, el 48,9% padecían la enfermedad.

Otro factor de riesgo que favorece la aparición del SDC según la bibliografía es el hecho de que el animal esté esterilizado, ya que la deficiencia de hormonas sexuales pueden suponer un riesgo para el envejecimiento cerebral y la demencia (Azkona *et al.*, 2009; Pan, 2021). En el estudio de campo que realizamos, 45 de los animales no estaban castrados, mientras que 56 de ellos si que lo estaban. De los animales no castrados, el 48.9% padecían SDC, mientras que de los animales castrados, el 64.3% de los animales estaban afectados, todos estos datos se ven reflejados en la Figura 3. En este caso, nuestros resultados coinciden con los descritos anteriormente en la bibliografía.

En cuanto a la edad y a la presencia de SDC, los casos de SDC se ven aumentados a medida que aumenta la edad, de hecho, a partir de los 12 años de edad, el 78.9% de los animales sufrían SDC, mientras que por debajo de esa edad solamente el 41.5% de los animales la sufrían. En este sentido, se ha podido observar que todos los participantes de 15 años o mayores presentaban SDC, si bien es cierto, que el número de

animales que sobreviven hasta edades tan avanzadas es menor a la de otros grupos de edad. Cuantitativamente, los animales enfermos que tenían 12 o más años, obtuvieron una puntuación media en la encuesta de 19.1 puntos, mientras que por debajo de esa edad sería de 11.8 puntos. Todo esto parecería confirmar el hecho de que la edad es un factor determinante sobre la aparición del SDC, tal y como señala la bibliografía (Figura 4).

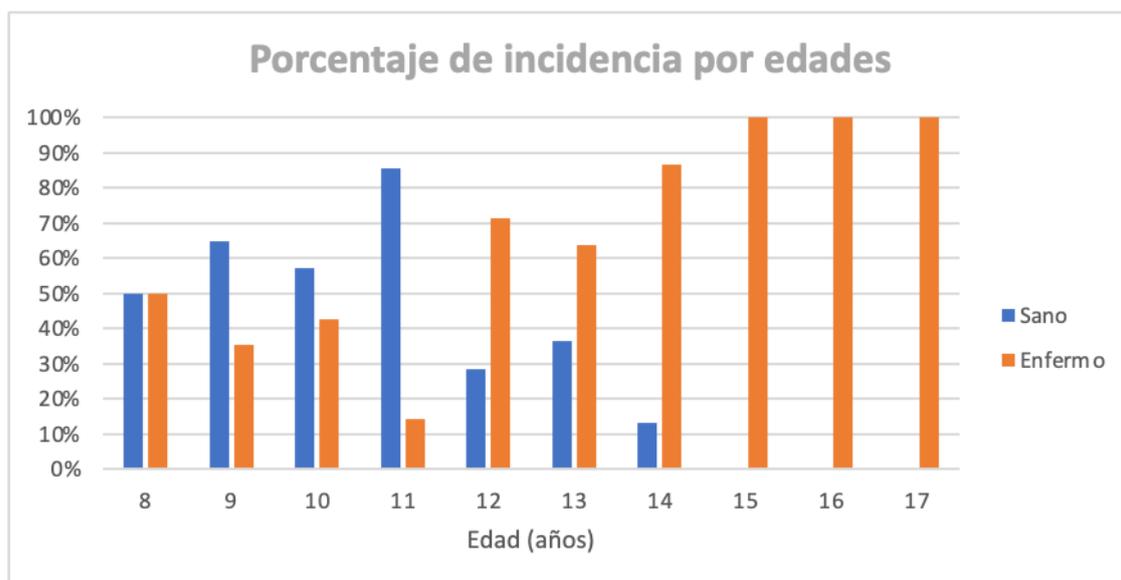


Figura 4. Porcentaje de animales enfermos por edad. Puede observarse que hasta los 12 años de edad, el porcentaje de animales sanos es superior al de enfermos, sin embargo, a partir de los 12 años de edad, el porcentaje de enfermos se dispara, de manera que el 100% de los animales de 15 años o más padecen SDC. Algo que es evidente, es que el número de animales incluidos en los grupos de más edad era cada vez menor. De hecho, el grupo de 14 años contaba con quince animales, mientras que solamente había siete animales de 15 años o más.

En cuanto a la raza, ciertos autores la apuntan como un posible factor de riesgo mientras que otros no, pero a pesar de esto, si que es cierto que los animales de raza pequeña tienen una mayor longevidad, por lo que podrían tener más probabilidad de desarrollar el SDC (Salvin *et al.*, 2010). En el caso de nuestro estudio de campo, los propietarios de perros mestizos no especificaron si eran mestizos de raza pequeña o de grande, por lo que hacer la comparativa a partir de los datos obtenidos no fue posible.

En la Tabla 5 se recoge un resumen de los datos brutos del estudio realizado, así como los detalles más importantes, que ya hemos comentado en este apartado. Debido al limitado tamaño de la muestra, no se ha podido realizar un análisis estadístico de los resultados, así como la posible interacción entre los numerosos factores que podrían afectar en la aparición de la enfermedad.

Tabla 5. Detalle de los datos brutos. En la tabla se muestran los datos brutos resumidos, además de lo ya comentado en el texto. Entre los resultados obtenidos, cabe destacar el alto número de hembras castradas enfermas en relación con las sanas, y el elevado porcentaje de animales enfermos a partir de los 12 años de edad, y cómo se dispara la puntuación en este tramo de edad.

Detalle de los datos brutos								
Sexo	Machos				Hembras			
Sanos	20		44%		23		41%	
Enfermos	25		56%		33		59%	
Castración	Machos				Hembras			
	Enteros		Castrados		Enteras		Castradas	
Sanos	10	43%	10	45%	13	59%	10	29%
Enfermos	13	57%	12	55%	9	41%	24	71%
Edad	Menos de 12 años			12 años o más				
	Núm.	%	Puntuación med.	Núm.	%	Puntuación med.		
Sanos	33	61%	3.1	10	21%	4.0		
Enfermos	21	39%	11.8	37	79%	19.1		

5.3 EL PERRO COMO BIOMODELO EN MEDICINA HUMANA PARA ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER.

Hasta no hace mucho, para investigar sobre la Enfermedad del Alzheimer en medicina humana, se utilizaban roedores como biomodelos, pero actualmente varios estudios han demostrado que el mejor biomodelo para investigar dicha enfermedad son los perros, más en concreto aquellos a partir de 7 años (Chapagain *et al.*, 2018), aunque uno de los inconvenientes de utilizar perros como biomodelos en vez de roedores, es el factor económico y el ciclo vital de un animal y otro.

El hecho de querer utilizar perros como biomodelos para la investigación de la EA se debe a la gran similitud que hay entre el SDC y la EA. En primer lugar, ambas son trastornos neurodegenerativos progresivos que afectan al comportamiento, memoria, habilidades, aprendizaje... En cuanto a la patogenia también se aprecian similitudes de las lesiones características en ambas enfermedades como son el depósito de placa amiloide, la aparición de ovillos neurofibrilares intraneuronales o la atrofia cerebral. El SDC y la EA comparten semejanzas en el diagnóstico ya que la prueba de diagnóstico más utilizada en ambas enfermedades es el uso de cuestionarios. Además, como se ha mencionado anteriormente, el uso de biomarcadores en medicina humana podría servir de guía para el desarrollo de biomarcadores en medicina veterinaria, lo cual ayudaría a la hora de diagnosticar el SDC.

Finalmente, en ambas enfermedades no existe un tratamiento curativo, sino que dicho tratamiento va enfocado a disminuir los signos clínicos. En general, se usan inhibidores de la acetilcolinesterasa ya que muestran beneficios sobre la cognición y el comportamiento, aunque se suelen combinar con nutraceúticos, un buen manejo dietético y enriquecimiento ambiental (Chu, 2012; Rosado *et al.*, 2012).

En conclusión, el perro como biomodelo ayudaría a mejorar el conocimiento y el tratamiento de la EA, lo que sería muy beneficioso para los pacientes humanos, pero también podría ayudar en la medicina veterinaria a conocer más sobre el SDC y que este dejara de ser una enfermedad tan infradiagnosticada como lo es actualmente (Chapagain *et al.*, 2018; Prpar Mihevc y Majdic, 2019).

6. CONCLUSIONES.

- ✓ Se ha comprobado, en el caso del perro, que tanto el envejecimiento, como una serie de alteraciones neurodegenerativas, producen un deterioro del animal que afecta a la cognición y a cambios en el comportamiento del mismo, los cuales están recogidos bajo el acrónimo DISHAA.
- ✓ El SDC se caracteriza por la aparición de diferentes lesiones como la formación de placas de proteína A β , atrofia cerebral, daño oxidativo, angiopatía amiloide cerebrovascular, la formación de ovillos neurofibrilares, afección de los sistemas dopaminérgico y colinérgico, disminución de neurotransmisores como la dopamina o la acetilcolina y la alta concentración de proteínas tóxicas.
- ✓ Hasta el momento, el diagnóstico del SDC se realiza por exclusión de otras patologías. Para ello se utilizan diferentes herramientas como cuestionarios, pruebas de diagnóstico por imagen, diagnóstico diferencial con otras patologías, test neuropsicológicos o el uso de biomarcadores. Ninguna prueba es eficaz por sí misma, por lo que para poder realizar un diagnóstico lo más eficaz y certero posible se necesita la combinación del mayor número de pruebas posibles.
- ✓ El SDC no tiene cura, por lo que el tratamiento va encaminado a enlentecer la progresión de la enfermedad y a disminuir la sintomatología para mejorar la calidad de vida del animal. Para esto, hay que seguir varias pautas como un buen manejo del entorno, el uso de diferentes fármacos o sustancias como los nutraceúticos y una dieta rica en productos antioxidantes. Además, se está estudiando sobre la inmunoterapia, lo cual podría ser beneficioso.
- ✓ Con nuestro estudio de campo se ha podido comprobar que el SDC está muy infradiagnosticado y por otra parte es una enfermedad bastante desconocida por parte de los propietarios, lo cual puede ser una causa de que sea infradiagnosticado.

- ✓ Teniendo en cuenta el tamaño limitado de nuestra muestra, nuestro estudio apunta a que, de acuerdo con la bibliografía, la esterilización de los animales podría ser un factor de riesgo, y que la puntuación media obtenida en la encuesta era mayor en los animales de 12 años o más, lo que indicaría un mayor deterioro cognitivo relacionado con la edad.

6.1 CONCLUSIONS.

- ✓ It has been proven, in the case of the dog, that both aging and a series of neurodegenerative alterations produce a deterioration in the animal that affects cognition and behavioral changes, which are collected under the acronym DISHAA.
- ✓ CDS is characterized by the appearance of different lesions such as the formation of A β protein plaques, brain atrophy, oxidative damage, cerebrovascular amyloid angiopathy, the formation of neurofibrillary tangles, involvement of the dopaminergic and cholinergic systems, decrease of neurotransmitters such as dopamine or acetylcholine and high concentration of toxic proteins.
- ✓ Until now, the diagnosis of CDS is made by exclusion of other pathologies. Different tools are used for this purpose, such as questionnaires, imaging tests, differential diagnosis with other pathologies, neuropsychological tests or the use of biomarkers. No single test is effective on its own, so in order to make the most effective and accurate diagnosis possible, a combination of as many tests as possible is needed.
- ✓ There isn't cure for CDS, so treatment is aimed at slowing the progression of the disease and reducing the symptoms to improve the animal's quality of life. For this, several guidelines must be followed, such as a good management of the environment, the use of different drugs or substances such as nutraceuticals and a diet rich in antioxidant products. In addition, immunotherapy is being studied, which could be beneficial.
- ✓ Our field study has shown that CDS is very underdiagnosed and that it is a disease that is not well known by owners, which may be one of the reasons why it is underdiagnosed.
- ✓ Considering the limited size of our sample, our study points out that, according to the literature, sterilization of animals could be a risk factor, and that the mean score obtained in the survey was higher in animals aged 12 years or older, which would indicate greater age-related cognitive impairment.

7. VALORACIÓN PERSONAL.

La realización de esta memoria de trabajo de fin de grado ha supuesto un balance muy positivo para mi formación y para mi futura vida laboral, además de haber aprendido a realizar una búsqueda bibliográfica contrastada y actualizada, y aprender a utilizar diferentes buscadores científicos. En cuanto a la elección del tema, por un lado, la elección de este fue debida a la aparición de la Enfermedad del Alzheimer en miembros de mi familia desde que he sido pequeña y de ahí, esa curiosidad por saber más acerca de este tipo de enfermedades y sus avances. Por otro lado, otro motivo de elección fue el gran desconocimiento de esta enfermedad por parte de la población, ya que, a pesar de tener una prevalencia bastante alta, los propietarios no saben en qué consiste e incluso no creen que su mascota la pueda padecer. Por todo esto y por todo lo aprendido en este trabajo considero que mi elección en cuanto al tema fue la más correcta y acertada. Además, con todo lo aprendido me gustaría que en un futuro cercano pueda contribuir en la medida de lo posible para que esta enfermedad sea conocida por parte de todos los propietarios y que finalmente pueda dejar de ser una enfermedad tan infradiagnosticada como lo es actualmente.

Agradecer a la Clínica Veterinaria de Elena Sáenz, en especial a Elena Sáenz y a Marta Montañés por su gran participación a la hora de realizar cuestionarios a sus clientes y por toda su ayuda y apoyo ofrecidos en general, ya que ha sido de gran utilidad para realizar esta memoria.

Por último, también agradecer a mis tutores Fco. Javier Miana Mena y María de los Dolores Alférez Reyes por el gran trabajo que han realizado a la hora de orientarme y ayudarme en la elaboración de esta memoria.

8. BIBLIOGRAFÍA.

- Aige Gil, V. y Morales, C. (2012) "Capítulo 1. Anatomía del sistema nervioso" En: Aige Gil, M. *Neurología canina y felina*. Barcelona: Servei de Publicacions de la Universitat Autònoma de Barcelona, pp. 1-52. Disponible en: <https://www.berri.es/pdf/NEUROLOGIA%20CANINA%20Y%20FELINA/9788496344464> [Consultado 04/01/2022].
- Amat Grau, M. y Le Brech, S. (2020) "SÍNDROME DE DISFUNCIÓN COGNITIVA (SDC)". Disponible en: <https://www.purinaspain.es/perro/pro-plan-veterinary-diets/funcion-cognitiva/pdf/libro-sdc.pdf> [Consultado 15/02/2022].
- Azkona, G., García-Belenguer, S., Chacón, G., Rosado, B., León, M. y Palacio, J. (2009) "Prevalence and risk factors of behavioural changes associated with age-related cognitive impairment in geriatric dogs: PAPER", *Journal of Small Animal Practice*, 50(2), pp. 87-91. doi:10.1111/j.1748-5827.2008.00718.x.
- Azkona, G., Unzueta, A., García-Belenguer, S., Chacón, G., Rosado, B., León, M. y Palacio, J. (2005) *El síndrome de Disfunción Cognitiva en el perro geriátrico*. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Garikoitz-Azkona/publication/260158599_El_sindorme_de_disfuncion_cognitiva_en_el_perro_geriatrico/links/02e7e537b2833ea576000000/El-sindrome-de-disfuncion-cognitiva-en-el-perro-geriatrco.pdf [Consultado 12/03/2022].
- Busche, M. A. y Hyman, B. T. (2020) "Synergy between amyloid-beta and tau in Alzheimer ' s Disease Affiliations :'", *Nature Neuroscience*, pp. 1-11. doi:10.1038/s41593-020-0687-6.
- Cervantes Sala, S. (2012) *Geriatría canina y felina. Manuales clínicos por especialidades*. En Zaragoza: Servet.
- Chapagain, D., Range, F., Huber, L. y Virányi, Z. (2018) "Cognitive Aging in Dogs", *Gerontology*, 64(2), pp. 165-171. doi:10.1159/000481621.
- Chu, L. W. (2012) "Alzheimer's disease: early diagnosis and treatment", *Hong Kong Medical Journal*, 18 (3), pp. 228-237. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22665688/> [Consultado 20/04/2022].
- Climent, S., Sarasa, M., Latorre, R., Muniesa, P., Terrado, J. y Climent, M. (2013) *Embriología y*

anatomía veterinaria. Volumen II. En Zaragoza: Acribia.

- Cunningham, J. C. y Klein, B. G. (2014) *FISIOLOGÍA VETERINARIA*. 5ª Edición. En Barcelona: Elsevier.
- García-Belenguer, S., Rosado, B., González, Á., Palacio, J., Luño, I., Valero, O., Villegas, A. y Aceña, M. C. (2019) *Síndrome de Disfunción Cognitiva canina*. En Zaragoza: Servet Editorial.
- González-Martínez, A., Rosado, B., García-Belenguer, S. y Suárez, M. (2012) "Síndrome de disfunción cognitiva en el perro geriátrico". *Clínica Veterinaria de Pequeños Animales*, 32 (3), pp. 159-167. Disponible en: https://ddd.uab.cat/pub/clivetpeqani/clivetpeqani_a2012v32n3/clivetpeqaniv32n3p159.pdf [Consultado 15/03/2022].
- Jáuregui, M. y Razumiejczyk, E. (2011) "Memoria y aprendizaje: Una revisión de los aportes cognitivos.", *Pediatrics Integral*, 15(10), pp. 978-980.
- Landsberg, G. (2019) "Influencia de la dieta en el síndrome de disfunción cognitiva". *IM Veterinaria*, 18, pp. 50-53. Disponible en: https://www.imveterinaria.es/uploads/2019/04/influencia_dieta_sindrome_2354_20190404114552.pdf [Consultado 09/03/2022].
- Leblanc, H. y Ramirez, S. (2020) "Linking social cognition to learning and memory", *Journal of Neuroscience*, 40(46), pp. 8782-8798. doi:10.1523/JNEUROSCI.1280-20.2020.
- Loubon, C. O. y Franco, J. C. (2010) "Neurofisiología del aprendizaje y la memoria. Plasticidad neuronal", *IMedPub Journals*, 6(1). doi:10.3823/048.
- Madari, A., Farbakova, J., Katina, S., Smolek, T., Novak, P., Weissova, T., Novak, M. y Zilka, N. (2015) "Assessment of severity and progression of canine cognitive dysfunction syndrome using the CANine DEmentia Scale (CADES)", *Applied Animal Behaviour Science*. Elsevier, 171, pp. 138-145. doi:10.1016/J.APPLANIM.2015.08.034.
- Mckean, N. E., Handley, R. R. y Snell, R. G. (2021) "A Review of the Current Mammalian Models of Alzheimer's Disease and Challenges That Need to Be Overcome", *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 13168. doi:10.3390/ijms222313168.
- Orta-Salazar, E., Cuellar-Lemus, C. A., Díaz-Cintra, S. y Feria-Velasco, A. I. (2014) "Cholinergic markers in the cortex and hippocampus of some animal species and their correlation to Alzheimer's disease", *Neurología (English Edition)*. SEGO, 29(8), pp. 497-503. doi:10.1016/j.nrleng.2012.10.010.

- Ozawa, M., Inoue, M., Uchida, K., Chambers, J. K., Takeuch, Y. y Nakayama, H. (2019) "Physical signs of canine cognitive dysfunction", *Journal of Veterinary Medical Science*, 81(12), pp. 1829-1834. doi:10.1292/jvms.19-0458.
- Pan, Y. (2021) "Nutrients, Cognitive Function, and Brain Aging: What We Have Learned from Dogs", *Medical Sciences*, 9(4), p. 72. doi:10.3390/medsci9040072.
- Pan, Y., Landsberg, G., Mougeot, I., Kelly, S., Xu, H., Bhatnagar, S., Gardner, C. L. y Milgram, N. W. (2018) "Efficacy of a Therapeutic Diet on Dogs With Signs of Cognitive Dysfunction Syndrome (CDS): A Prospective Double Blinded Placebo Controlled Clinical Study", *Frontiers in Nutrition*, pp. 1-10. doi:10.3389/fnut.2018.00127.
- Panek, W. K., Murdoch, D. M., Marek, R. D., Alexandra, F., Mowat, F. M., Saker, K. E., Olby, N. J., Clínicas, D. C., Veterinaria, F. D. M., Estatal, U., Carolina, D., Norte, C. y Uu, E. E. (2021) "Acceso público del HHS", pp. 1-14. doi:10.1007/s12035-020-01951-0.
- Paredes-Ramos, P. y Coria-Avila, G. A. (2012) "Cognición en perros: revisión y reporte de casos", *eNeurobiología*, 3(1). Disponible en: <https://www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2012/5/5.html> [Consultado 04/05/2022].
- Phochantachinda, S., Chantong, B., Reamtong, O. y Chatchaisak, D. (2021) "Change in the plasma proteome associated with canine cognitive dysfunction syndrome (CCDS) in Thailand". *BMC Veterinary Research*, pp. 1-14. Disponible en: <http://doi.org/10.1186/s12917-021-02744-w> [Consultado 22/04/2022].
- Prpar Mihevc, S. y Majdic, G. (2019) "Canine cognitive dysfunction and Alzheimer's disease-two facets of the same disease?", *Frontiers in Neuroscience*, 13, pp. 1-18. doi:10.3389/fnins.2019.00604.
- Rosado, B., Martinez, A. G., Pesini, P., Garcia-Belenguer, S., Palacio, J., Villegas, A., Suarez, M.-L., Santamarina, G. y Sarasa, M. (2012) "Actividad espontánea en perros de compañía: efecto de la edad y la severidad de la disfunción cognitiva", *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), pp. 1689-1699. Disponible en: https://avepa.org/pdf/proceedings/GTA2012/ETOLOGIA_6_Rosado.pdf [Consultado 17/01/2022].
- Salvin, H. E., McGreevy, P. D., Sachdev, P. S. y Valenzuela, M. J. (2010) "Under diagnosis of canine cognitive dysfunction: A cross-sectional survey of older companion dogs", *Veterinary Journal*, 184(3), pp. 277-281. doi:10.1016/j.tvjl.2009.11.007.

- Salvin, H. E., McGreevy, P. D., Sachdev, P. S. y Valenzuela, M. J. (2011) "The canine cognitive dysfunction rating scale (CCDR): A data-driven and ecologically relevant assessment tool", *The Veterinary Journal*. W.B. Saunders, 188(3), pp. 331-336. doi:10.1016/J.TVJL.2010.05.014.
- Seisedos Benzal, A. y Galán Rodríguez, A. (2016) "Recent developments in Canine Cognitive Dysfunction Syndrome.", *Pet Behaviour Science*, 1(1), p. 47. doi:10.21071/pbs.v0i1.3996.
- Siwak-tapp, C. T., Head, E., Muggenburg, B. A., Milgram, N. W. y Cotman, C. W. (2007) "Neurogenesis Decreases with Age in the Canine Hippocampus and Correlates with Cognitive Function", *Neurobiology of Learning and Memory*, 88(2), pp. 249-259.
- Solis, H. y López-Hernández, E. (2009) "Neuroanatomía de la memoria", *Arch Neurocién (mex)*, 14(3), pp. 176-187. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/arcneu/ane-2009/ane093f.pdf>. [Consultado 27/02/2022].
- Stylianaki, I., Polizopoulou, Z. S., Theodoridis, A., Koutouzidou, G., Baka, R. y Papaioannou, N. G. (2020) "Amyloid-beta plasma and cerebrospinal fluid biomarkers in aged dogs with cognitive dysfunction syndrome", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(4), pp. 1532-1540. doi:10.1111/jvim.15812.
- Vikartovska, Z., Farbakova, J., Smolek, T., Hanes, J., Zilka, N., Hornakova, L., Humenik, F., Maloveska, M., Hudakova, N. y Cizkova, D. (2021) "Novel Diagnostic Tools for Identifying Cognitive Impairment in Dogs: Behavior, Biomarkers, and Pathology", *Frontiers in Veterinary Science*, 7(January), pp. 1-13. doi:10.3389/fvets.2020.551895.
- Vite, Charles H. y Head, E. (2015) "Aging in the Canine and Feline Brain", *Bone*, 23(1), pp. 1-7. doi:10.1016/j.cvsm.2014.07.008.Aging.
- Yun, T., Lee, W., Kang, J., Yang, M. y Kang, B. (2020) "F-flutemetamol uptake in canine brain using positron emission tomography", *BMC Veterinary Research*. BMC Veterinary Research, 4694, pp. 1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12917-020-2240-y> [Consultado 15/04/2022].
- Zakošek Pipan, M., Prpar Mihevc, S., Štrbenc, M., Košak, U., German Ilić, I., Trontelj, J., Žakelj, S., Gobec, S., Pavlin, D. y Majdič, G. (2021) "Treatment of canine cognitive dysfunction with novel butyrylcholinesterase inhibitor", *Scientific Reports*. Nature Publishing Group UK, 11(1), pp. 1-10. doi:10.1038/s41598-021-97404-2.

9. ANEXOS.

Anexo 1. Cuestionario CADES (Canine Dementia Scale) para la detección del SDC y clasificación en los diferentes estadios de la enfermedad, traducido de Madari et al., (2015)

Frecuencia de aparición de los signos clínicos: 0 puntos: Nunca se observó un comportamiento anormal del perro. 2 puntos: Se ha detectado un comportamiento anormal del perro al menos una vez en los últimos 6 meses. 3 puntos: El comportamiento anormal apareció al menos una vez al mes. 4 puntos: Se observó un comportamiento anormal entre 2 y 4 veces al mes. 5 puntos: Se observó un comportamiento anormal varias veces a la semana.	
ÍTEMS.	
A. ORIENTACIÓN ESPACIAL.	PUNTUACIÓN (0-25)
1. Desorientación en un ambiente familiar (dentro/fuera).	
2. Dificultad para reconocer a las personas o a los animales de la familia dentro o fuera de casa.	
3. Respuesta anormal a objetos conocidos (una silla, una papelera, etc.)	
4. Deambulación sin rumbo por la casa (agitación motora durante el día)	
5. Reducción de la capacidad para realizar tareas conocidas.	
B. INTERACCIONES SOCIALES.	PUNTUACIÓN (0-25)
6. Cambios en la interacción con el propietario u otros perros (en el juego, el saludo, las caricias, etc.)	
7. Cambios en comportamientos individuales del perro (juego, comportamiento de exploración, ejecución de tareas, etc.)	
8. Alteración en la respuesta a comandos y capacidad para aprender nuevas órdenes.	
9. Irritabilidad.	
10. Agresividad.	
C. CICLO DE SUEÑO-VIGILIA.	PUNTUACIÓN X2 (0-20)
11. Comportamientos anormales durante la noche (no descansa por la noche, deambula, vocaliza, etc.)	
12. Alterna periodos de insomnio y somnolencia.	
D. ELIMINACIÓN INADECUADA.	PUNTUACIÓN (0-25)
13. Elimina en casa en sitios aleatorios.	
14. Elimina en su zona de descanso.	
15. Cambios en la forma que tiene de avisar que va a eliminar.	
16. Elimina en casa justo después de llegar del paseo.	
17. Elimina en lugares en los que no lo solía hacer (hierba, cemento, etc.)	
PUNTUACIÓN TOTAL (A+B+C+D) (0-95 PUNTOS)	
ESTADIO CLÍNICO:	
❖ Envejecimiento normal: 0-7 puntos.	
❖ Deterioro cognitivo leve: 8-23 puntos.	
❖ Deterioro cognitivo moderado: 24-44 puntos.	
❖ Deterioro cognitivo severo: 45-95 puntos.	

Anexo 2. Cuestionario CDRR (Canine Cognitive Dysfunction Rating Scale). Traducido de Salvin et al., (2010).

	Nunca (1 punto)	Una vez al mes (2 puntos)	Una vez a la semana (3 puntos)	Una vez al día (4 puntos)	>Una vez al día (5 puntos)	Puntuación
1. ¿Con qué frecuencia su perro se pasea de un lado a otro, camina en círculos y/o deambula sin dirección o propósito?						
2. ¿Con qué frecuencia su perro mira fijamente las paredes o el suelo?						
3. ¿Con qué frecuencia su perro se queda atascado detrás de objetos y no puede moverse?						
4. ¿Con qué frecuencia su perro no reconoce a las personas o mascotas familiares?						
5. ¿Con qué frecuencia su perro camina hacia las paredes o puertas?						
6. ¿Con qué frecuencia su perro se aleja o evita que lo acaricien?						
	Nunca	1-30% de veces	31-60% del tiempo	61-99% del tiempo	Siempre	
7. ¿Con qué frecuencia su perro tiene dificultad para encontrar la comida que se le cae al suelo?						
	Mucho menos	Levemente menos	Lo mismo	Ligeramente más	Mucho más	
8. En comparación con hace 6 meses, ¿su perro ahora se pasea arriba y abajo, camina en círculos y/o deambula sin rumbo ni propósito?						
9. En comparación con hace 6 meses, ¿su perro ahora mira fijamente las paredes o el suelo?						
10. En comparación con hace 6 meses, ¿su perro orina o defeca en un área que antes había mantenido limpia (si su perro nunca ha ensuciado la casa, marque "igual")?						
11. En comparación con hace 6 meses, ¿tiene su perro dificultad para encontrar la comida que se ha caído al suelo? (La puntuación se multiplica x2)						
12. En comparación con hace 6 meses, ¿su perro no reconoce a las personas o mascotas conocidas? (La puntuación se multiplica x3)						
	Mucho más	Levemente menos	Lo mismo	Ligeramente menos	Mucho menos	
13. En comparación con hace 6 meses, ¿la cantidad de tiempo que su perro pasa activo?						

Anexo 3. Cuestionario desarrollado por CAWEC (Companion Animal Welfare Education Center).

Por favor indique la frecuencia con la que su perro muestra cada uno de los siguientes comportamientos: 0 (Nunca) 1 (Una vez al mes) 2 (Una vez a la semana) 3 (Casi todos los días)		Puntuación
D	DESORIENTACIÓN. (Multiplica la puntuación por 2)	
1.	Se queda mirando un punto fijo (p. ej., rincón, pared, suelo, bebedero).	
2.	No recuerda el camino de vuelta a casa.	
3.	Se queda atascado entre objetos o muebles, sin poder salir.	
4.	Se para en el lado opuesto de la puerta (p. ej., bisagra) para salir o en la puerta equivocada.	
5.	No responde a ciertos estímulos a los cuales acostumbraba a responder (p. ej., timbre de la puerta, ruidos fuertes).	
6.	No da señales cuando quiere salir, cuando antes sí lo hacía.	
I	INTERACCIÓN SOCIAL ALTERADA.	
7.	No reconoce (o parece no reconocer) a personas de la familia o conocidos.	
8.	No reconoce (o parece no reconocer) a otros perros de la familia o conocidos.	
9.	Muestra más signos de miedo (p. ej., orejas hacia atrás, postura del cuerpo agachada, evitar contacto) o agresividad (p. ej., gruñir, enseñar los dientes, morder).	
S	CICLO SUEÑO-VIGILIA	
10.	Camina durante la noche (sin motivación aparente), cuando antes no lo hacía.	
11.	Vocaliza (ladra, gime, aúlla) durante la noche (sin motivo aparente), cuando antes no lo hacía.	
H	ALTERACIÓN DEL APRENDIZAJE (HOUSESOILING)	
12.	Orina y/o defeca en lugares inapropiados, cuando antes no lo hacía.	
13.	Le resulta difícil responder a órdenes que previamente había aprendido.	
A	NIVEL DE ACTIVIDAD	
14.	Es menos activo y/o juguetón que antes.	
15.	Muestra conductas repetitivas (p. ej., se persigue la cola, caza "moscas invisibles", etc.)	
16.	Camina sin propósito aparente.	
A	ANSIEDAD	
17.	Muestra signos de ansiedad cuando se separa de sus dueños (p. ej., tiembla, saliva en exceso, gime o ladra, no come, se muestra agitado, etc.), cuando antes no lo hacía o lo hacía en menor intensidad.	
PUNTUACIÓN TOTAL		
Interpretación de la puntuación final. [0-7] Envejecimiento normal [8-40] Deterioro cognitivo leve [41-69] Deterioro avanzado de la función cognitiva		