

DEMENCIA SENIL CANINA

Prof. Dr. Rubén E. Mentzel

Médico Veterinario (UBA). Especialista en Docencia Universitaria (UBA), Especialista en Clínica de Caninos y Felinos Domésticos (CVPBA), Especialista en Etología de Caninos y Felinos Domésticos (CVPBA).

Doctorando en Etología Clínica de la UBA.

Profesor Titular de Etología de la Facultad de Ciencias Veterinarias y Ambientales (UJAM)
Creador y Jefe del Servicio de Etología Clínica del Hospital Escuela de Medicina Veterinaria (FCV-UBA).

Etología Clínica en el Centro de Especialidades Médicas Veterinarias de Buenos Aires (CEMV).

Rementzel@Yahoo.com.ar

[Www.doctormentzel.wordpress.com](http://www.doctormentzel.wordpress.com)

Introducción:

El interés en el estudio del proceso del envejecimiento cerebral y los cambios comportamentales en caninos y felinos a aumentado en la última década. En gerontes es común que se presenten disfunciones polisistémicas y no enfermedades aisladas. El envejecimiento natural y estos distintos estados morbosos muchas veces tienen impacto directo o indirecto sobre la conducta animal. La capacidad cognitiva, entendida como los procesos mentales que están ocurriendo dentro del animal (memoria, aprendizaje, percepción, conocimiento y decisiones) y que no pueden observarse o medirse directamente, tienden a declinar con la edad avanzada. La cognición permite tomar la información del ambiente, procesarla, retenerla y elaborar las decisiones de cómo actuar. Diferentes pruebas han sido desarrolladas en laboratorios para evaluar el aprendizaje y la memoria en perros y gatos. Si bien son difíciles de aplicar a la clínica diaria, permitieron dar sustento a la hipótesis de que algunas manifestaciones externas de deterioro de esta capacidad serían: desorientación en el espacio, incapacidad para aprender, pérdida del hábito para eliminar en el lugar adecuado y menor reconocimiento y interacción con la familia. Si la condición avanza hasta que el animal no puede funcionar como tal, desde un enfoque evolutivo este cuadro puede ser compatible con la demencia senil humana.

Definición:

La demencia se define como una variedad de síntomas caracterizados clínicamente por pérdida de la capacidad intelectual, que incapacita a la persona que lo sufre para realizar tareas comunes de la vida diaria. Cursa con síntomas conductuales, cognitivos y cronobiológicos. La variedad más común es la enfermedad de Alzheimer (EA), que corresponde a una afección neurodegenerativa donde su principal factor de riesgo es la edad, ya que en la mayoría de los casos se presenta después de los 60 años. La demencia senil es una condición patológica y no solo el cambio debido al envejecimiento. Hace tiempo que se ha identificado un síndrome parecido en caninos. Se desarrolló entonces el concepto de disfunción cognoscitiva (DC) como una condición médica caracterizada por signos correspondientes a uno o más problemas conductuales y cambios cognoscitivos de comienzo geriátrico, que no son atribuibles solo a un deterioro sensorial o motor, o explicadas por patologías físicas o comportamentales primarias.

Epidemiología:

El 65% de los caninos entre 11 y 16 años de edad presentan por lo menos un signo de DC. Con 11 y 12 años se presenta un 30% y con 15 y 16 años un 60% de pacientes afectados. El 50% de los felinos de entre 11 y 15 años de edad y el 75% de los de 16 a 20 años tuvieron problemas de deterioro conductual y cognitivo. Las hembras son más frecuentemente afectadas que los machos (65%). Sin embargo en un estudio en 250 veterinarias se encontró que solo el 7 % de los dueños de perros de edad avanzada reportaron problemas. En la Unidad de Etología Clínica del Hospital Escuela de Medicina Veterinaria de la Universidad de Buenos Aires, la DC correspondió al 1, 63 % de los trastornos de comportamiento diagnosticados en 190 pacientes. Si bien la DC es común en perros viejos y la prevalencia aumenta con la edad, el dueño no lo percibe o la adjudica al envejecimiento normal y considera que no se puede hacer nada, precipitando la decisión de eutanasia.

Etiopatogenia:

No se ha establecido definitivamente la etiología del proceso degenerativo y hay una controversia sobre la influencia de los cambios anatomopatológicos en la etiología de la enfermedad. La función cognoscitiva canina y felina tiende a disminuir con la edad. La causa primaria reside a nivel de una menor producción de energía y secundariamente a un daño oxidativo de las células cerebrales, acompañado a nivel neurobioquímico de una disminución de los niveles de dopamina, acetilcolina y serotonina, debido al

aumento de actividad de la MAO-B y de la acetilcolinesterasa. Muchos creen que la acumulación extracelular del beta-amiloide (β -A) en el cerebro es el primer paso de la enfermedad. La aparición temprana de placas de β -A en la EA se relacionó con un origen genético en familias con mutaciones en el cromosoma 21 (proteína precursora de amiloide (PPA)), cromosoma 1 (presenilina-2 (PS-2)) y cromosoma 14 (PS-1) que producen grandes cantidades de β -A o una variedad más tóxica. También se estudian los cromosomas 19 (APOE) y cromosoma 7 (ecNOS). Estos cambios neuropatológicos también estarían influenciados por la genética de la raza en animales de compañía. Otros sostienen que la causa inicial es la producción de grandes cantidades de proteína tau hiperfosforilada (TAU), con formación de ovillos neurofibrilares (ON) en distintas regiones cerebrales de las afectadas por el depósito de β -A y en etapas más tempranas de la enfermedad. Por último algunos proponen que el mecanismo desencadenante sería el estado inflamatorio resultante del depósito del β -A y la consecuente producción de altas concentraciones de citoquinas tóxicas durante la fagocitosis (microglía) y reparación (astrocitos) de las lesiones. En caninos de edad avanzada no se pudieron identificar los ON, pero sí niveles elevados de proteína tau hiperfosforilada correspondiente a las fases iniciales de la formación de los ovillos. Estos pacientes serían entonces un interesante modelo clínico para valorar el papel del β -A sin la presencia de ON, por lo menos en las etapas iniciales del proceso.

Fisiopatología:

En los casos severos de estos cuadros confusionales en animales seniles se encuentran las mismas lesiones neuropatológicas que en personas con demencia. El proceso de envejecimiento no afecta las habilidades cognitivas de igual forma. Esto podría deberse a que afecta distintas partes de la corteza a distinto tiempo. En caninos geriátricos con signos consistentes de DC, el β -A tiende a acumularse temprano y en grandes cantidades en la corteza prefrontal, comenzando a la edad de 9 años. Luego progresa hacia la región temporal, piriforme, hipocampo y más lentamente a la región occipital. Además la deposición del β -A se propaga con la edad desde las capas profundas de la corteza hacia las capas superficiales. También se observa depósito de β -A en las paredes de los vasos sanguíneos asociados a los ventrículos, originando una angiopatía amiloide y en algunos casos hemorragia cerebral. En los carnívoros domésticos la forma difusa es mucho más frecuente que la formación de placas. La genética podría ser un factor que contribuye a que en algunas razas y líneas familiares la formación y extensión de las placas de β -A se presenten a edad más temprana. El deterioro cognitivo más severo se asocia entonces a la más extensa formación de placas. El β -A está formado por dos tipos de péptidos escindidos de una proteína precursora de amiloide (PPA) por acción de la β -secretasa y la γ -secretasa. El péptido de cadena corta llamado β -A 40 es el primero en depositarse y el β -A 42 de cadena larga se deposita más tardíamente. Este β -A es distinto al de otros órganos como riñón, hígado o páncreas. Es neurotóxico, afectando los canales iónicos, los potenciales de membrana, la neuroquímica y el metabolismo neuronal. Estos depósitos de β -A a su vez generan una respuesta inflamatoria de la microglía que la circunda. Otra enzima llamada presenilina parece inducir cambios extensos en la estructura del β -A que se relacionan con la formación o no de placas. En perros jóvenes no se detecta o son muy escasos los depósitos de β -A. La TAU detectada en perros y gatos no forma el doble filamento helicoidal que constituye los ON en humanos con EA. Uno de los eventos tempranos del desarrollo de la enfermedad puede deberse al daño oxidativo relacionado con la edad. El cerebro es más vulnerable al proceso oxidativo por su altas demandas de oxígeno, menores defensas antioxidantes e imposibilidad de división celular. Con la edad aumenta la producción y acumulación de oxirradicales libres como el peróxido de hidrógeno, superóxidos y óxido nítrico. Normalmente el cuerpo los elimina con enzimas como la superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa y barredores como la vitamina A, C y E. Si no son eliminados deterioran proteínas, lípidos y nucleótidos, con el consiguiente daño oxidativo de las neuronas. La lipofuscinosis ceroides es un claro indicador de este proceso en pacientes gerontes, así como la acumulación de 4-hidroxinonenal proveniente de los lípidos e isoprostanos productos del ácido araquidónico. Estos aumentan con la degeneración celular y pueden causar fragmentación de ADN y degeneración mitocondrial que empeora aún más el funcionamiento celular. Inicialmente un aumento del daño oxidativo activa los mecanismos compensatorios celulares. La proteína anti-apoptosis, llamada bcl-2, sirve como punto de control intracelular y determina si una célula entra en apoptosis o no. La formación de una segunda proteína de pro-apoptosis, homóloga a la anterior, llamada bcl-X asociada (Bax), puede volver inactivo al bcl-2. El Bax promueve entonces la apoptosis. Así el equilibrio entre los niveles de bcl-2 y Bax pueden servir como un indicador de la condición celular. Finalmente, se supone que en los estados neurodegenerativos este mecanismo compensatorio es inadecuado y lleva a niveles disminuidos de bcl-2 con aumento de Bax. Los antioxidantes podrían entonces ayudar en la defensa natural. A nivel neurobioquímico se sostiene una disminución o desbalance de acetilcolina (AC), involucrada en el almacenamiento de la memoria, junto con serotonina (5HT), noradrenalina (NA) y dopamina (D), también involucradas en funciones críticas del comportamiento como memoria y ánimo.

La disminución de D en gerontes se debe a una mayor actividad de la MAO y a alteraciones de la proteína transportadora en la terminal sináptica. La función dopaminérgica normal es esencial para la función de los ganglios basal y la degeneración de neuronas dopaminérgicas es invariablemente asociada con defectos motores y cognoscitivos. El aumento de la MAO también se asocia con aumento en la producción de radicales libres. Así mismo el aumento de NA en las sinapsis durante el envejecimiento contribuye a la hipoperfusión cerebral. El glutamato, otro de los principales neurotransmisores relacionado con el aprendizaje y la memoria, presenta una disminución del transportador y o una menor afinidad por su receptor en varias regiones del cerebro. La pérdida de la memoria a corto plazo es condición necesaria para el diagnóstico de EA en humanos. El aprendizaje por asociación ocurre básicamente en el hipocampo y algo también en la amígdala. Una estimulación neuronal repetida y frecuente, aumenta la eficiencia del sistema de segundo mensajero relacionado en este caso con el receptor de Aspartato (NMDA). Esta es la primera fase de la memoria celular en el aprendizaje. Si el estímulo se repite lo suficiente, el sistema de segundo mensajero estimula factores neurotróficos que inducen la transcripción de genes y translación de proteínas. El comportamiento es aprendido mejor si es reforzado porque a nivel celular asegura más y mejores conexiones entre mayor cantidad de neuronas. La estimulación se produce cuando un neurotransmisor activa un receptor y éste al sistema de segundo mensajero, usualmente el AMPc, con memoria celular o potencialización a largo plazo (PLP). El proceso inicial (PLP-I) representa la memoria a corto plazo (MCP) y dura poco ya que el ARN y la síntesis de proteínas no persisten, a menos que el estímulo se consolide en una fase tardía (PLP-T) que es la memoria a largo plazo (MLP). Esta MLP requiere la estimulación repetida del AMPc y la inducción de proteína ligadora de elemento de respuesta citosólica (CREB) dependiente de la transcripción del ARN. Cuando el estímulo continúa, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) mejora la neurotransmisión y potencializa la actividad plástica de la sinapsis a través de una tirosinquinasa (PTC). En nuestros pacientes los signos propios de deterioro prefrontal incluyen actividades de sustitución, caminar estereotipado y déficit de autocontroles. El compromiso temporal se manifiesta por hipoacusia y vocalización excesiva y al afectarse el área parietal se observa desorientación y pérdida de visión. Probablemente todos estos mecanismos, y no uno solo, contribuyan a la fisiopatología de la demencia senil. Los cambios morfológicos incluyen : reducción de la masa cerebral, aumento de la profundidad de los surcos, agrandamiento de los ventrículos laterales, fibrosis meníngea, reducción del número de neuronas corticales, menor arborización dendrítica en la corteza prefrontal, gliosis con hipertrofia de astrocitos, neuronas cubiertas con placas de β -A, acumulo de TAU sin formación de ON y hemorragia perivascular.

Signos Clínicos:

El diagnóstico requiere de uno o más de los signos de cambio de conducta y deterioro cognitivo. Estos signos los agrupamos en las siguientes categorías:

Conducta exploratoria: Cambios en la interacción con el medio manifestados por alteración de la conducta exploratoria; aparente incapacidad para reconocer lugares; deterioro en la orientación espacial o confusión manifestada por mirada fija en el espacio, deambulación sin sentido en la casa, inmovilización en una esquina o en el lado erróneo de la puerta; lamido, masticación, excavación o rascado excesivo; dificultad para encontrar el plato de comida; quedar atrapado entre muebles.

Conducta social: Reducida interacción homo y heteroespecífica, menor tolerancia a la separación, hiperapego, menor necesidad de afecto, menor salud en las llegadas, conflicto jerárquico.

Conducta de eliminación: Micción y o defecación en lugares inadecuados sin tener en cuenta al propietario, la situación y el sitio. Enuresis y o encopresis.

Conducta de acicalamiento: Acicalamiento excesivo, disminuido o ausente.

Conducta alimenticia: Falta de interés en la comida con hiporexia, apatito selectivo, anorexia o pica.

Ciclo sueño - vigilia: Alteraciones del ciclo, la calidad o la cantidad del sueño. Inversión del ciclo durmiendo de día y deambulando o vocalizando de noche a veces en forma compulsiva. También puede haber hipersomnio o hiposomnio.

Aprendizaje y memoria: Pérdida de la memoria a corto plazo manifestada por confusión al enfrentarse a tareas simples rutinarias. Alteraciones de conductas aprendidas anteriormente como los hábitos de higiene. Respuesta retardada a las órdenes. Aparente incapacidad para reconocer personas y animales familiares. Pérdida de los hábitos alimentarios delicados. Déficit en la adquisición de nuevos aprendizajes por condicionamiento.

Ánimo o alerta: Cambios en la reactividad a estímulos rutinarios con disminución o aumento de las respuestas. En el primer caso cursa con reducción del alerta mental, escasa atención al ambiente, disminución de la actividad y menor reactividad a estímulos sensorios como localizar sonidos. En el segundo con menor tolerancia a las interacciones, aumento de la irritabilidad, agresión irritativa y vocalizaciones excesivas.

La categorización de los signos permite facilitar el diagnóstico, clarificar la comunicación entre clínicos e investigadores y dar parámetros objetivos de referencia para estudios sobre fisiopatología, prevalencia y tratamiento.

Diagnóstico:

Hasta el presente el diagnóstico requiere una anamnesis y observación detallada para poder detectar la presentación de uno o más problemas comportamentales, con especial atención en la edad de comienzo (gerontes) y la progresión de la alteración. Frente a tal situación el primer paso es descartar problemas físicos y comportamentales primarios. Acto seguido la lista de signos puede usarse como un referente basal y rellenarla después de un tratamiento para determinar la evolución. Hasta el presente el criterio de diagnóstico utilizado es el de dos o más signos de por lo menos una de las siguientes categorías: 1) desorientación, 2) alteración de las interacciones sociales o relación con la familia, 3) pérdida de los hábitos de eliminación, 4) disturbios del ciclo sueño - vigilia y 5) disminución de la actividad. Solo a nivel de laboratorio se utilizan distintas pruebas comportamentales para valorar las diferencias relacionadas con la edad en la capacidad cognitiva en animales, utilizando comida, juguetes o interacción social como motivación. En distintos estudios todos los gerontes con problemas mostraron mal desempeño en pruebas de discriminación, inversión y reconocimiento de objetos; interacción con humanos y con modelos caninos; curiosidad frente a juguetes; reflexión en espejos; y caja poliestimulante. En todos los casos es necesario realizar un hemograma completo, bioquímica sérica, ionograma y análisis de orina completo. En algunos casos se debe realizar también una evaluación endócrina, electrocardiograma, radiografías y ecografías. Por el momento solo a nivel experimental se pueden medir por inmunohistoquímica los indicadores de una peroxidación cerebral excesiva, como la oxidación del ARN que puede preceder la formación de depósitos de beta-A. La evaluación estructural del cerebro se puede realizar con las técnicas de neuroimágenes como la tomografía axial computada (TAC) y la resonancia magnética (RM). No solo permiten identificar o descartar causas vasculares y neoplásicas, si no que la RM también aporta datos sobre reducción del volumen cortical e hipertrofia de los ventrículos laterales por degeneración neuronal relacionada con la edad. El problema es que existen importantes diferencias individuales. Sin embargo las alteraciones funcionales no se pueden evaluar con estos medios. En tal sentido en un futuro no muy lejano tal vez podamos recurrir a las técnicas de tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT) y a la tomografía por emisión de positrones (PET). Estos estudios tienen la habilidad de visualizar tridimensionalmente parámetros funcionales como el metabolismo y el flujo sanguíneo de determinadas áreas cerebrales, a través de marcadores unidos a receptores. Aunque los datos sobre la perfusión del cerebro en caninos y felinos son limitados, se sabe que hay un gradiente rostro-caudal que disminuye junto con la capacidad cognitiva. Una combinación de imágenes estructurales y funcionales pueden finalmente proporcionar la mejor información para evaluar la demencia. Por ahora el diagnóstico definitivo solo puede realizarse por histopatología posmortem en muestras de cerebro tomadas por necropsias. Los diagnósticos diferenciales con DC serían ciertas neoplasias encefálicas, encefalitis, déficit sensoriales y motores, cardiopatías, uropatías, gastroenteropatías, endocrinopatías, traumatismos y trombosis. También se han descrito otras condiciones en perros seniles como el síndrome confusional, la depresión de involución y la distimia del perro viejo. Lo cual avalaría la hipótesis de la existencia de un conjunto de enfermedades seniles equivalentes a las demencias, de las cuales la más grave sería la DC. Sin embargo se debe tener muy presente que pacientes diagnosticados con problemas físicos (hipotiroidismo, hiperadrenocorticismos, insuficiencia cardíaca, renal o hepática) o comportamentales (ansiedades, fobias, sociopatías) primarios pueden tener comorbilidad con DC.

Pronóstico:

La enfermedad no tiene cura y en ese sentido el pronóstico es de reservado a grave. El curso es lento con deterioro progresivo de la función cognoscitiva en el mejor de los casos. El objetivo del tratamiento es poder lograr una mejoría significativa de los signos clínicos y retardar el proceso patológico subyacente. En esos casos el paciente se debe reevaluar cada 3 a 6 meses. Las máximas sobrevividas se encuentran entre los 12 y los 24 meses posteriores al establecimiento del cuadro clínico.

Tratamiento:

El tratamiento es paliativo con el objetivo de mejorar los signos clínicos y quizás enlentecer el proceso de la enfermedad. Implica cambios en el entorno del paciente, fármacos, terapia cognitivo-conductual, manejo nutricional y vigilancia periódica.

Farmacológico

Se debe tener presente que con graves cambios degenerativos la respuesta a fármacos es pobre o nula.

Selegilina: IMAO que aumenta la síntesis y la concentración sináptica de D y disminuye su recaptación y degradación al inhibir selectivamente y en forma irreversible a la MAO-B. También disminuye la producción de radicales libres y aumenta la eliminación de los mismos por estimular la superóxido dismutasa, disminuyendo el estrés oxidativo. Tiene un efecto de neuroprotección por disminuir o alterar la apoptosis neuronal y aumentar la síntesis o liberación de factores de crecimiento cerebral. El 77% de los perros mejoraron al mes de tratamiento y algunos más al segundo mes. No están claros los mecanismos neuropsicológicos de mejoría que produce la selegilina. No administrar junto con ISRS, ATC, IMAO o amitraz. Dosis: 0,5-1 mg/kg/24 hs vía oral. Hay presentación veterinaria en Europa y EEUU, pero no en Argentina.

Ginko biloba: IMAO reversible y barredor de radicales libres.

Nicergolina: Antagonista de los adrenoreceptores alfa-1 y alfa-2 que produce aumento del flujo sanguíneo cerebral, aumentando el aporte de oxígeno a las neuronas y ejerciendo una acción neuroprotectora sobre las células, de esta forma limita el daño causado por la hipoxia crónica o por los ataques de anoxia. Actúa inhibiendo la formación de peróxido y puede actuar como un basurero de radicales libres. El tratamiento a largo plazo con la nicergolina ha sido asociado con la expresión de una isoforma de óxido nítrico (ON) en la corteza cerebral y los ganglios basales por activación de la enzima de síntesis. El ON tiene un papel modulador en la regulación de la perfusión sanguínea cerebral con efecto neuroprotectivo o neurotóxico. El efecto se evidencia dentro del mes de tratamiento. Dosis: 0,25-0,5 mg/kg/24 hs vía oral. Hay presentación veterinaria en Europa y EEUU, pero ya no en Argentina.

Propentofilina: Incrementa el suministro de oxígeno al sistem