

El síndrome de disfunción cognitiva en el perro. Canine cognitive dysfunction syndrome

Joaquín Pérez-Guisado: Departamento de Medicina y Cirugía Animal, Facultad de Veterinaria, Universidad de Córdoba, Campus de Rabanales, 14071 Córdoba, España.
pv1peguj@uco.es

RECVET: 2007, Vol. II, Nº 01-04

Este artículo está disponible en <http://www.veterinaria.org/revistas/recvet/n01a0407.html>
concretamente en <http://www.veterinaria.org/revistas/recvet/n01a0407/01a040701.pdf>

RECVET® Revista Electrónica de Clínica Veterinaria está editada por Veterinaria Organización®. Se autoriza la difusión y reenvío siempre que enlace con Veterinaria.org® <http://www.veterinaria.org> y con RECvet® - <http://www.veterinaria.org/revistas/recvet>

Resumen

El síndrome de disfunción cognitiva (SDC) del perro, es un desorden neurodegenerativo asociado a la edad que se caracteriza por provocar un declive en las funciones cerebrales. Resulta de gran importancia diferenciarlo del declive normal que se produce como consecuencia del envejecimiento. Al igual que la enfermedad de Alzheimer, se producen depósitos extracelulares de proteína Beta-Amiloide (PBA), pero no depósitos intracelulares de proteína tau. Este depósito de PBA es el resultado final de un gran estrés oxidativo y una mayor formación de formas insolubles de PBA 1-42, hechos que vendrán determinados por una interacción genética y ambiental.

En el SDC no sólo se producen alteraciones anatomopatológicas sino que también se podrían afectar una serie de neurotransmisores y receptores cerebrales. Las principales alteraciones al respecto podrían ser: niveles bajos de dopamina, el receptor D2 de la dopamina, la noradrenalina, serotonina, Acetil-Colina y Acetil-Colina Transferasa; mayor actividad de la MAO (monoaminoxidasa) y de la Acetil-Colinesterasa; y mayores niveles o sensibilidad aumentada al glutamato.

Actualmente, el único diagnóstico de certeza se basa en un estudio

anatomopatológico postmortem mediante el hallazgo de las placas amiloides, aunque el diagnóstico presuntivo de tipo clínico con diagnóstico diferencial puede ser de gran ayuda y se ha comprobado que sería posible en un futuro la detección precoz de la enfermedad mediante un simple análisis de sangre o mediante el empleo de un marcador (FDDNP) detectado por tomografía axial por emisión de positrones.

En el tratamiento, merece la pena destacar que en estadios no muy avanzados, la terapia comportamental de tipo reeducacional podría ayudar. También se ha comprobado la eficacia de la seleginina y nicergolina, aunque la mayor parte de los tratamientos farmacológicos no han sido probados en perros, por lo que sería interesante ensayar con otros fármacos de reconocida eficacia en humanos.

Por último, hábitos de vida más saludables basados en el ejercicio físico, una correcta alimentación y suplementación, serán de gran utilidad tanto para retrasar la aparición del proceso como la velocidad de evolución del mismo.

Palabras claves: Alzheimer | amiloide | caspasa | disfunción cognitiva | estrés oxidativo | secretasa | tau | placa senil

Abstract

Canine Cognitive Dysfunction Syndrome (CDS) is an age-related neurodegenerative disorder with a brain dysfunction. It is not the same that dog's natural age-related decline. In the SDC there are extracellular amyloid deposits as in Alzheimer disease but not intracellular tau deposits. Extracellular amyloid deposits are the result of a high oxidative stress and a higher production of amyloid protein insoluble form 1-42. These facts will be determined by a genetic and environmental interaction.

CDS has as well as anatomopathological alterations, brain neurotransmitter and receptors alterations. The most important could be: low levels of Dopamine, Dopamine D2 receptor, Noradrenaline, Serotonin, Acetylcholine and Acetylcholine Transferase; higher activity of MAO (monoamine oxidase) and Acetylcholinesterase; and higher levels or higher sensitivity to Glutamate.

Nowadays, anatomopathological diagnosis is the only accurate diagnosis for CDS (detect amyloid deposits), although presuntive clinical diagnosis with differential diagnosis can be very useful. There is evidence as well, that an early diagnosis of CDS would be possible for the future based on a blood analysis or the use of the FDDNP marker with a PET scanning.

In the treatment, behavioural reeducation techniques could be useful in early stages and selegiline and nicergoline are pharmacological treatments with effectiveness proven in dogs. Nevertheless, almost all pharmacological treatments are proven in humans but not in dogs, it would be interesting to test these treatments in dogs.

Finally, to adopt healthy habits based on regular physical exercise, proper food and supplements, will help to prevent and delay the evolution of this illness.

Keywords: Alzheimer | amiloide | caspase | cognitive dysfunction | oxidative stress | secretase | senile plaque | tau |

1. Definición, etiología y patología

El síndrome de disfunción cognitiva (SDC) o también llamado enfermedad de Alzheimer (EA) del perro por su parecido con esta enfermedad, es un desorden neurodegenerativo asociado a la edad (suele presentarse después de los 7 años) en el que el perro afectado se caracteriza por presentar un declive en las funciones cerebrales: la capacidad cognitiva, es decir, la capacidad de recopilar información, procesarla, retenerla y tomar decisiones. La diferencia que existe entre el SDC y la EA propia de seres humanos radica en el hecho de que si bien en ambos procesos existen depósitos extracelulares de proteína Beta-Amiloide (PBA), en la EA existen además depósitos intracelulares de proteína tau.

1.1. El SDC hay que diferenciarlo del declive normal que se produce como consecuencia del envejecimiento y que tiene como indicios:

- 1.- Una menor actividad, interacción social y memoria.
- 2.- No suponer un gran cambio en la conducta del perro, no repercutiendo en la convivencia y no llamando la atención del dueño, por tratarse de un proceso muy lentamente progresivo.

A lo hora de diferenciar el fenómeno de afectación cerebral que se produce fisiológicamente como consecuencia del envejecimiento, del patológico debido al SDC, podemos decir que en el SDC hay una mayor atrofia cerebral y microscópicamente se puede detectar acúmulos de placas seniles de proteína Beta-Amiloide. Estos acúmulos afectan a la corteza cerebral, responsable del proceso cognitivo, y al hipocampo, responsable del aprendizaje y la memoria. Se ha comprobado que cuanto más larga es la PBA y cuanto mayor es su depósito, el efecto que ejerce es de una mayor neurotoxicidad.

1.2. Este depósito de PBA es el resultado final de:

1.- Un gran estrés oxidativo (en que influiría la interacción entre la predisposición genética y el estrés oxidativo al que el perro está sometido) que activaría a las caspasas. Las caspasas son cistín proteasas que actúan como mediadores esenciales en los procesos de apoptosis (muerte celular programada), de especial relevancia en los procesos morfogénéticos del desarrollo embrionario. Algunas caspasas también están implicadas en procesos de maduración proteica, como es el caso de los mediadores del sistema inmune del tipo interleuquinas. Se ha propuesto que el estrés oxidativo activaría a la caspasa 9 (iniciadora) y ésta a la 3 (ejecutora) que es la que intervendría en la EA debido a su posible capacidad para cortar la proteína precursora amiloide (PPA) dando lugar a PBA.

2.- Una mayor formación de formas insolubles de PBA 1-42. De forma fisiológica, las secretasas (beta y gamma) son las responsables de cortar la PPA para dar lugar a la PA. Estas enzimas también se ha comprobado que colaboran en la síntesis de la vaina de mielina. La PPA puede ser digerida por lo menos por tres tipos distintos de enzimas celulares denominadas secretasas α , β y γ . La acción conjunta de las β y γ secretasas libera la secuencia de aminoácidos que corresponden a la PBA, por lo cual este proceso se denomina amiloidogénico. Por el contrario, la α secretasa corta la proteína precursora de tal manera que no se libera la PBA, originando así la ruta no amiloidogénica. Es decir, que tanto el péptido PBA intacto así como sus fragmentos, se encuentran en el plasma y líquido cefalorraquídeo de personas normales, aunque hasta el momento se desconoce si estas moléculas poseen alguna función biológica. Sin embargo, existe una diferencia importante entre esta PBA presente en los fluidos biológicos, constituido por 40 aminoácidos (lo llamaremos PBA corta), y el que forma parte de las placas neuríticas; en este caso la especie mayoritaria de PBA tiene 42 aminoácidos (PBA larga). No obstante, de forma natural, las personas sin EA también tiene PBA larga soluble en fluidos biológicos. Este es el motivo de que exista una proporción más o menos constante de PBA corta-larga a favor de la corta en los fluidos biológicos como la sangre. A pesar de todo, uno de los problemas al que se enfrentan los investigadores, es por qué y cómo el péptido PBA largo, que es un producto normal de las células, deja su estado soluble para agregarse en forma de fibras insolubles que se depositan masivamente en el cerebro de los enfermos de Alzheimer. El hecho de que esta forma de 42 aminoácidos se haga especialmente insoluble parece ser debido a diferentes factores como pudieran ser: modificaciones estructurales en los aminoácidos o sustituciones en los mismos, interacción de la PA con metales como el zinc y aluminio e interacción de la PA con otras macromoléculas.

1.3. Entre las posibles consecuencias de la acumulación y agregación de PBA se describen:

- 1.- La homeostasis iónica alterada, particularmente el excesivo ingreso de calcio hacia las neuronas, lo cual podría contribuir a una disfunción neuronal selectiva y muerte celular.
- 2.- La generación de un proceso patológico que activaría la respuesta inflamatoria con liberación de citoquinas neurotóxicas y radicales libres. Prueba de ello es que se ha comprobado que los linfocitos expuestos a la PBA producen peróxido de hidrógeno. Esto produciría un daño oxidativo que daría lugar a una reacción en cadena como consecuencia de una mayor estimulación de las caspasas.
- 3.- La acumulación de PBA en capilares y arteriolas dificultaría la llegada de nutrientes y retirada de desechos del SNC.
- 4.- La acumulación de PBA en los contactos sinápticos interneuronales dificultaría la transmisión del impulso nervioso.

1.4. En el SDC se afectan una serie de neurotransmisores y receptores:

1.- Por un lado se detectan niveles bajos de dopamina (DA), el receptor D2 de la DA, la noradrenalina (NA), serotonina (5HT), Acetil-Colina (ACo) y Acetil-Colina Transferasa (responsable de la síntesis de Acetil-Colina). Todos estos neurotransmisores son de tipo excitador (los inhibidores son la glicina y el GABA) e influyen en el sistema nervioso. Concretamente la serotonina se relacionaría con el estado anímico y el control del sueño. La

NA con la vigilancia, la atención y la capacidad de asimilar nuevos datos. La dopamina con el control del movimiento (motricidad), las emociones y la capacidad de sentir placer (su déficit se ha asociado con el parkinson y su exceso con la esquizofrenia). Entre estos neurotransmisores se producen interrelaciones, de tal forma que por ejemplo, el estado anímico, el proceso cognitivo y las emociones se relacionaría con la interacción de los 3. La Aco por su parte, interviene en prácticamente todas las funciones cognitivas, especialmente en la memoria.

2.- Mayor actividad de la MAO (monoaminoxidasa), enzima que degrada la DA, NA y 5HT, y de la Acetil-Colinesterasa, enzima que degrada la ACo. Existen 2 tipos de MAO: la de tipo A representa el 20% , es de tipo intracelular y se encarga de degradación de la NA, serotonina, dopamina y tiramina y la de tipo B, que representa el 80% y se encarga de la degradación de las feniletilamina y la dopamina. Los IMAO bloquean el efecto catalítico de las catecolaminas en diferentes regiones del cuerpo, aumentando los niveles de las mismas en plasma, siendo las drogas de primera elección en la depresión atípica, desórdenes de pánico o depresión refractaria. Se ha comprobado que la actividad aeróbica eleva los niveles corporales de feniletilamina, una endorfina ligada a la energía, el humor y la atención, y que algunos han tildado de "molécula del amor", al asociarse su liberación a los "síntomas del enamoramiento".

3.- Mayores niveles o sensibilidad aumentada al glutamato, neurotransmisor que se ha comprobado puede ejercer un efecto neurotóxico.

2. Diagnóstico

Actualmente, el único diagnóstico de certeza se basa en un estudio anatomopatológico postmortem de una muestra encefálica, de tal forma que se pueda confirmar microscópicamente la presencia de acúmulos de PBA.

Investigadores del Erasmus Medical Center de Rotterdam (Holanda) consideran que sería posible una detección precoz de la enfermedad de Alzheimer mediante un simple análisis de sangre. Esto como es normal sería un gran avance. Los investigadores encontraron que los participantes con niveles reducidos de 1-42 y niveles elevados de 1-40 en la sangre al comienzo del estudio, tenían más de 10 veces el riesgo de desarrollar demencia que los que tenían niveles bajos de ambas proteínas. La explicación que daban era que por un lado había una mayor producción de PBA (hecho que quedaba reflejado en los mayores niveles de la forma soluble que es la 1-40) y que por otro lado había una mayor cantidad de 1-42 que se hacía especialmente insoluble, de tal forma que sus niveles en sangre y en relación a la 1-40 serían menores debido a una mayor deposición sobre el SNC.

Otro hallazgo de interés, se basa en un nuevo método de imagen cerebral desarrollado por investigadores de la Universidad de California, en Los Angeles, que también podría detectar la enfermedad de Alzheimer en estadios iniciales. El procedimiento se basa en una sustancia llamada FDDNP, con la que se pueden detectar y mapear los depósitos de amiloide y los ovillos neurofibrilares en el cerebro. Ello permitiría no sólo detectar precozmente la enfermedad antes de que se produzca los síntomas, sino también monitorizar los resultados de los tratamientos utilizados para frenar el desarrollo de la enfermedad. La molécula FDDNP actúa uniéndose a las placas de amiloide y a los ovillos neurofibrilares, de manera que pueden observarse mediante el uso de la tomografía por emisión de positrones (PET).

Dejando de lado los puntos anteriores, actualmente el único diagnóstico que tiene a mano el veterinario en el animal vivo, es de tipo presuntivo y se trata del diagnóstico clínico mediante una correcta clasificación clínica de la enfermedad.

Clínicamente, teniendo en cuenta la bibliografía consultada, propongo la siguiente clasificación: se podrían establecer cuatro grupos de áreas afectadas, resultando positivo un grupo cuando la puntuación obtenida dentro del mismo fuera de al menos un punto. El SDC sería leve si existiera sólo un grupo afectado, moderado si 2 grupos, grave si 3 grupos y

muy grave si los 4 grupos estuvieran afectados. Otra clasificación más sencilla pero que considero algo más incompleta se basa en establecer cuántas categorías de la conducta resultan afectadas de entre las siguientes: el ciclo sueño/vigilia, la interacción social, los hábitos higiénicos y los signos de desorientación. En este caso el SDC se clasificará en leve (una categoría afectada), moderado (dos categorías afectadas) o grave (tres o las cuatro categorías afectadas).

En relación a la primera clasificación, entre paréntesis se indica la puntuación a dar si resulta positivo el apartado. El que valga 0.5 y no 1 indica que no es un apartado típico o exclusivo del SDC, sino que también se podría dar de forma natural en perros muy envejecidos.

I.- Aprendizaje y Memoria

- a. Incapacidad de aprender nuevas cosas (0.5)
- b. No responde a trabajo, tareas y comandos-órdenes que conocía (0.5)
- c. Orina o defeca dentro de la casa (antes no lo hacía) sin pedir que lo saquen (0.5)
- d. No reconoce a personas de la familia o mascotas que antes si conocía (1)

II.- Área de la orientación: confusión, inconsciencia y desorientación

- a. Se pierde en lugares familiares (1) ej: es como si no conociera la casa
- b. Se va por la puerta equivocada o lado equivocado (0.5)
- c. Quedarse mirando con vista perdida (0.5)
- d. Vagabundea sin rumbo u objetivo fijo como si estuviera perdido (0.5)

III.- Relaciones, comportamiento-interacción social

- a. Disminuye mucho o desaparece el interés por contacto social (0.5)
- b. Disminuye mucho o desaparece el ritual de saludo (0.5)
- c. Aparecen alteraciones-problemas de jerarquía social reflejados de agresividad (0.5)

IV.- Varios: ciclo sueño-vigilia, actividad, irritabilidad y ansiedad

- a. Inversión ciclo circadiano: duerme + durante día y - durante noche (+activos) (0.5)
- b. Actividad aumentada: vagabundeo, vocalización y apetito (0.5)
- c. Actividad disminuida: exploración, actividad general y apetito (0.5)
- d. Ansiedad por separación que antes no existía (0.5)
- e. Irritabilidad: no tolera cosas que antes toleraba (0.5)

3. Diagnóstico diferencial

Además de realizar una buena anamnesis, exploración física y neurológica, y una analítica con bioquímica y recuento celular, resultaría importante tener en cuenta como principales diagnósticos diferenciales:

Disfunciones sensoriales: principalmente de vista y oído, ya que podrían ser la causa de una menor respuesta tanto a señales visuales como auditivas (ej: responder a las órdenes o la llamada, caminar como perdidos, etc).

Problemas en el aparato locomotor: osteoartritis, artrosis, etc. Podrían ser los responsables de una menor actividad y negativa al desplazamiento.

Parasitaciones: como la leishmania y dirofilaria immitis. Pues pueden provocar aletargamiento, menor actividad e intolerancia al ejercicio.

Enfermedades del tracto urinario como la incontinencia y su consiguiente pérdida de orina.

Problemas hormonales: así en el hiperadrenocorticismos, el perro puede presentar polifagia-poliuria, agitación, alteración del ciclo vigilia-sueño y una menor interacción social. En el hipotiroidismo es frecuente observar menor actividad, somnolencia,

intolerancia al frío, irritabilidad y problemas de agresión.

Problemas metabólicos que pueden acabar repercutiendo en el SNC como la encefalopatía urémica o hepática, la diabetes insípida, diabetes mellitus, hipoglucemia y déficit de tiamina.

Problemas de encefalitis crónica como la enfermedad del perro viejo (moquillo crónico) que produce un deterioro mental y motor progresivo.

Problemas neoplásicos en el SNC que pueden cursar con agresividad, convulsiones, alteraciones del ritmo circadiano, grandes cambios conductuales y en la alimentación, etc.

Intoxicaciones crónicas: metales pesados como el Cd, As, Pb y Hg; disolventes como el tricloroetileno que producen degeneración neuronal; pesticidas como los organofosforados que en la intoxicación crónica (debido a su efecto neurotóxico) producen neuropatía retardada con pérdida de fuerza y parálisis flácida (por una degeneración axonal de distal a proximal). Micotoxinas como la Patulina producidas por *Penicillium* y *Aspergillus*. Es muy típico de las manzanas podridas (*P. Expansum*), motivo por el cual existe un riesgo en sidras y derivados de manzanas que no son controlados.

4. Tratamientos

4.1. De tipo comportamental

Si el SDC no es muy severo, podría intentarse terapia comportamental de tipo reeducacional, con el objetivo de que el perro adquiriera hábitos que resulten fáciles de aprender y mejoren la convivencia en el seno de la familia.

4.2. Farmacológico

El tratamiento farmacológico tendrá como objetivos restablecer los niveles de neurotransmisores y evitar en todo lo posible que el proceso avance demasiado rápido.

La mayor parte de los tratamientos no han sido probados en perros, por que el médico veterinario tendrá que ejercer de investigador y usar su criterio científico para ver qué tratamientos funcionan y cuáles no.

4.2.1. Tratamientos probados en perros:

a.- La seleginina, que es un inhibidor de la IMAO-B por lo que aumenta los niveles de dopamina y feniletilamina. Además tiene un efecto antioxidante y estimula la síntesis de dopamina. La dosis es de 0.5-1mg/kg una vez al día y por la mañana. Si el perro no responde al tratamiento a los 30 días debemos de intentar con otro fármaco ya que no servirá prolongarlo más tiempo. No se debe de mezclar con otros IMAO (como la fenelzina o el amitraz que es un acaricida), ISRS (como la paroxetina, fluoxetina o sertralina) y antidepresivos tricíclicos (como la amitriptilina o imipranina). Sus efectos secundarios más frecuentes son la hipersalivación, vómitos o náuseas y dolor abdominal.

b.- La nicergolina, que es un derivado ergonólico con acción antagonista α_1 - α_2 , provocando la consiguiente vasodilatación cerebral y estimulación cerebral (mayor liberación de NA y ACo). Además tiene un efecto antiagregante, estimulante del metabolismo celular y activador de la ACo transferasa (mayor síntesis de ACo). La dosis es de 0.25-0.5mg/kg una vez al día y por la mañana. La pauta a seguir es empezar con dos meses seguidos y luego pasar a meses alternos.

4.2.2. No probados en perros pero sí en humanos

a.- Inhibidores de la Acetil Colinesterasa como la tacrina, rivastigmina, donepezilo y galantamina. Actúan aumentando los niveles de ACo y retrasando la muerte neuronal y pérdida de la sinapsis. Mejoran la irritabilidad, agitación, ansiedad y apatía.

b.- Inhibidores de los receptores del Glutamato (NMDA) como la memantina. Están especialmente indicados para estadios graves de la EA.

c.- Tratamiento innovador: combinación donepezilo-memantina para combatir efectos tóxicos del glutamato y aumentar los niveles de ACo.

4.3. Hábitos de vida más saludables

Basados en el ejercicio físico, una correcta alimentación y suplementación. Serán de utilidad tanto para retrasar la aparición del proceso como la velocidad de evolución del mismo. Cuanto antes entren a formar parte en la vida del perro mejor.

El ejercicio físico puede ser de una gran utilidad ya que se ha comprobado que una mayor y más prolongada actividad física disminuye hasta 3,5 veces el declive cognitivo en la tercera edad, según un estudio que ha analizado los datos de la actividad física en hombres mayores durante diez años realizado por investigadores de la Academia Americana de Neurología y que se publicó en la revista "Neurology". Para los científicos, la actividad física mejoraría el flujo sanguíneo al cerebro y así podría reducir el riesgo de infarto, demencia y el declive cognitivo. La actividad podría estimular el crecimiento de las células nerviosas en el hipocampo, la región del cerebro que participa en funciones de la memoria. Según los expertos, ello ayudaría al cerebro a construir una especie de reserva para prevenir un futuro deterioro mental.

La suplementación podría ser de utilidad pues existen moléculas de reconocidas propiedades antioxidantes que además de inhibir los radicales libres tienen capacidad de bloquear a las caspasas como la tipo 3. Como **principales antioxidantes** destacamos:

a.- Las vitaminas E y C, el Beta-caroteno y el Selenio

b.- La L-Carnitina y Ácido Alfa lipoico, cuya asociación se ha comprobado que mejoran la función mitocondrial en neuronas de animales viejos, haciendo que funcionen a niveles comparables a las de animales jóvenes. Además tienen un efecto sinérgico en la mejora de la memoria

c.- Vegetales ricos en antioxidantes como pudieran ser el romero (rico en ácido rosmarínico), tomillo (rico en ácido carnosínico), té verde (rico en polifenoles como la catequina y epicatequina), ajo (rico en allicina), cebolla (rica en quercitina), tomate (rico en licopeno), pimiento (rico en capsaicina) y el aceite de oliva virgen (rico en tirosol, hidroxitorosol y escualeno), vid y uva (ricos en resveratrol) y la cúrcuma (rica en curcumina).

d.- El Gingko Biloba, vegetal que además de tener un efecto antioxidante tiene otras interesantes propiedades ya que es antiinflamatorio, vasodilatador cerebral, mejora la función mitocondrial e inhibe a la MAO dando lugar a un aumento en las catecolaminas y 5-HT.

Una correcta alimentación se podría enriquecer con las anteriores sustancias realizando simples intervenciones dietéticas como pudieran ser rociar con un chorreón de aceite de oliva virgen el pienso o añadirle un tomate troceado, hacer infusiones (ya sea de romero, tomillo, té verde, etc) y añadir las al agua de bebida, etc. Hay que tener en cuenta que la carne tiene potentes antioxidantes de reconocidas propiedades como son la vitamina E, carnitina y el ácido linoleico conjugado (CLA), el problema está en que el procesamiento térmico al que se somete para convertirla en pienso los destruye en su mayor parte, motivo por el cual la dieta del perro puede ser muy pobre en antioxidantes, a no ser que se trate

de piensos enriquecidos con estas sustancias, alternativa que ya está disponible en el mercado.

5. Bibliografía consultada

1. Borrás D, Ferrer I, Pumarola M. Age-related changes in the brain of the dog. *Veterinary Pathology*, 36: 202-211.
2. Colle MA, Hauw JJ, Crespeau F, Uchihara T, Akiyama H, Checler F, Pageat P, Duykaerts C. Vascular and parenchymal A beta deposition in the aging dog: correlation with behavior. *Neurobiology of Aging*. 2000; 21: 695-704.
3. Cummings BJ, Head E, Ruehl W, Milgram NW, Cotman CW. The canine as an animal model of human aging and dementia. *Neurobiol Aging*. 1996;17:259-68.
4. Dimakopoulos A C, Mayer R. J. Aspects of Neurodegeneration in the Canine Brain *J. Nutr.* 2002; 132: 1579S - 1582.
5. Floyd RA. Antioxidants, oxidative stress, and degenerative neurological disorders. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1999;222:236-45. Campbell S, Trettien A, Kozan B. A non-comparative open-label study evaluating the effect of selegiline hydrochloride in a clinical setting. *Veterinary Therapeutics* 2001; 2 (1).
6. Gervais FG, Xu D, Robertson GS, Vaillancourt JP, Zhu Y, Huang J, et al. Involvement of caspases in proteolytic cleavage of Alzheimer's amyloid- β precursor protein and amyloidogenic A β peptide formation. *Cell*, 1999; 97:395-406,
7. Giardino L, Giuliani A, Battaglia A, Carfagna N, Aloe L, Calza' L. Neuroprotection and aging of the cholinergic system: a role for the ergoline derivative nicergoline (Sermion). *Neuroscience*. 2002; 109:487-97.
8. González Rodríguez VM, Martín Martín C, Martín Prieto M, González Moneo MJ, García de Blas González F, Riu Subirana S. La enfermedad de Alzheimer SEMERGEN 2004;30:18-33.
9. Heinonen EH, Lammintausta R. A review of the pharmacology of selegiline. A review of the pharmacology of selegiline. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1991;136:44-59.
10. Jiménez del Río M, Vélez-Pardo C. Los linfocitos: modelo de estudio en las enfermedades de Alzheimer y Parkinson. *IATREIA*. 2006, 19 (1).
11. Landsberg G. Therapeutic Options for Cognitive Decline in Senior Pets *J Am Anim Hosp Assoc*. 2006; 42: 407-413
12. Landsberg GM, Hunthausen W, Ackerman, L. 1998. Manual de problemas de conducta del perro y gato. Acribia, Zaragoza.
13. Landsberg GM, Ruehl W. Geriatric Behavioural Problems. *Vet Clin North Am*, Nov. 1997, 27(6).
14. Lanyau Domínguez Yeneisy, Macías Matos Consuelo. Deficiencia de vitaminas y enfermedad de Alzheimer. *Rev Cubana Salud Pública*. 2005; 31(4).
15. Libro Rodríguez JJ, Milagros A. Guerra Hernández MA. Enfermedad de Alzheimer. Situación actual y estrategias terapéuticas. *Rev Cubana Med* 1999; 38:134-42.
16. Luna Muñoz José C, Soto Peredo C, García Sierra Francisco, Mena López Raúl. Apoptosis en la degeneración neurofibrilar de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Mex Neuroci* 2004; 5 : 476-4785.
17. Mehmet H. Caspases find a new place to hide. *Nature* 2000; 403: 29-30.
18. Nagakawa Y, Akedo Y, Kaku S, Orimo H. Effect of nicergoline on platelet aggregation, plasma viscosity and erythrocyte deformability in geriatric patients with cerebral infarction. Preliminary report. *Arzneimittelforschung*. 1990;40:862-4.
19. Ochoa Ruiz C, Abad Martínez M, Sanz Sanz M. Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Jano* 2004, 67:643-645.
20. Opazo Z. Metales de transición y enfermedad de Alzheimer *Revista Española de Geriatria y Gerontología* 2005 ; 40: 365-370.
21. Pratico D, Uryu K, Leight S, Trojanowski JQ, Lee VM. Increased lipid peroxidation precedes amyloid plaque formation in an animal model of Alzheimer amyloidosis. *J Neurosci*. 2001; 21:4183-7.
22. Rommy von Bernhardt M. Mecanismos de muerte celular en las enfermedades neurodegenerativas: ¿apoptosis o necrosis? *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2004; 42: 281-292.

23. Rommy von Bernhardt M. Mecanismos neurobiológicos de la enfermedad de Alzheimer. Rev Chil Neuro-Psiquiat. 2005; 43: 123-132
24. Rosaldo Barradas Francisco J. El síndrome de disfunción cognitiva. ¿Alzheimer en perros? Revista AMMVEPE 2006; 17: 70-77
25. Ruehl WW, Bruyette DS, DePaoli A, Cotman CW, Head E, Milgram NW, Cummings BJ. Canine cognitive dysfunction as a model for human age-related cognitive decline, dementia and Alzheimer's disease: clinical presentation, cognitive testing, pathology and response to 1-deprenyl therapy. Prog Brain Res. 1995;106:217-25.
26. Szabo A, Billett E, Turner J. Phenylethylamine, a possible link to the antidepressant effects of exercise? Br J Sports Med 2001; 35:342-343.
27. Tanzi RE. Caspases land on APP: one small step for apoptosis, one giant leap for amyloidosis?. Nature Neurosci. 1999; 2:585-586.
28. Van Gelder M, Tijhuis AR, Kalmijn S, Giampaoli S, Nissinen A, Kromhout D. Physical activity in relation to cognitive decline in elderly men: The FINE Study Neurology. 2004; 63: 2316 - 2321.
29. Van Oijen M, Hofman A, Soares HD, Koudstaal PJ, Breteler MM. Plasma Abeta(1-40) and Abeta(1-42) and the risk of dementia: a prospective case-cohort study. Lancet Neurol. 2006; 5:655-60.
30. Voronina TA, Nerobkova LN, Garibova TL, Dikova M, Nikolov R, Nikolova M, Markina NV. Effect of nicergoline on learning and memory Methods Find Exp Clin Pharmacol. 1988; 10:431-5.
31. Zamora JD S, Isabel C, Otárola A, Oscar Brenes G. La apoptosis y su relación con diversos nutrientes. Rev Chil Nutr. 2005; 32:3.
32. Small GW, Pepe V, Ercol LM, Siddarth P, Bookheimer SY, Miller KJ, et al. PET of Brain Amyloid and Tau in Mild Cognitive Impairment. NEJM. 2006;355:2652-2663



RECvet® Revista Electrónica de Clínica Veterinaria está editada por **Veterinaria.**

Organización®. Es una revista científica, arbitrada, online, mensual y con acceso completo a los artículos íntegros. Publica preferentemente trabajos de investigación originales referentes a la **Medicina y Cirugía Veterinaria** desde el aspecto Clínico en cualquier especie animal.

Se puede acceder vía web a través del portal **Veterinaria.org®** <http://www.veterinaria.org> o desde **RECvet®** <http://www.veterinaria.org/revistas/recvet>

Dispones de la posibilidad de recibir el Sumario de cada número por [correo electrónico](mailto:recvet@veterinaria.org) solicitándolo a recvet@veterinaria.org

Si deseas postular tu artículo para ser publicado en **RECvet®** contacta con recvet@veterinaria.org después de leer las Normas de Publicación en <http://www.veterinaria.org/revistas/recvet/normas.html>

Se autoriza la difusión y reenvío de esta publicación electrónica siempre que se cite la fuente, enlace con **Veterinaria.org®**. <http://www.veterinaria.org> y **RECvet®** <http://www.veterinaria.org/revistas/recvet>

Veterinaria Organización S.L.® (Copyright) 1996-2007 Email: info@veterinaria.org