

**UNIVERSIDAD AUSTRAL DE CHILE**  
**FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS**  
**INSTITUTO DE FARMACOLOGÍA**

**RELACIÓN ENTRE SÍNDROME DE DISFUNCIÓN COGNITIVA, TAMAÑO  
VENTRICULAR Y DENSIDAD CEREBRAL EN CANINOS SENILES.**

Memoria de Título presentada como parte de  
los requisitos para optar al TÍTULO DE  
MÉDICO VETERINARIO.

**FABIOLA ANDREA TRONCOSO GONZÁLEZ**

**VALDIVIA – CHILE**

**2008**

**PROFESOR PATROCINANTE**

Marcelo Gómez J.

---

Nombre

Firma

**PROFESORES CALIFICADORES**

Marcelo Mieres L.

---

Nombre

Firma

Rafael Burgos A.

---

Nombre

Firma

**FECHA DE APROBACIÓN:** 28 de Octubre del 2008

## ÍNDICE

Capítulo		Página
1. RESUMEN	.....	1
2. SUMMARY	.....	2
3. INTRODUCCIÓN	.....	3
4. MATERIAL Y MÉTODOS	.....	8
5. RESULTADOS	.....	12
6. DISCUSIÓN	.....	17
7. REFERENCIAS	.....	22
8. ANEXOS	.....	28
9. AGRADECIMIENTOS	.....	31

## 1. RESUMEN

El síndrome de disfunción cognitiva (SDC) en los perros es una enfermedad degenerativa que produce daño cerebral y neuronal irreversible asociado a la edad. El objetivo de este estudio fue determinar si existe relación entre el diagnóstico de Síndrome de Disfunción Cognitiva (SDC) en caninos y la medición del tamaño ventricular, densidad de la corteza cerebral en caninos mayores de 7 años. Para ello, se seleccionaron 10 caninos seniles a través de muestreo por conveniencia y estos fueron incluidos en 2 grupos. El primer grupo estuvo compuesto por 5 caninos entre 7 y 9 años de edad y un segundo grupo compuesto por 5 caninos entre 10 y 12 años de edad.

Para el diagnóstico de SDC se utilizó un cuestionario dirigido a los propietarios de los animales. Este cuestionario se basó en 16 preguntas clasificadas según 4 categorías de signos clínicos característicos. Estas categorías incluyeron: aprendizaje y memoria, orientación, comportamiento-interacción social, ciclo sueño-vigilia, actividad, irritabilidad y ansiedad. A través de Tomografía Computarizada (TC) de cabeza se midió la densidad de la corteza cerebral frontal en unidades Hounsfield. Adicionalmente, a nivel de diencéfalo, caudal a la adhesión intertalámica, se midió el largo del ventrículo lateral derecho, el ancho del hemisferio derecho y la altura dorsoventral del hemisferio derecho del animal, con el fin de medir el tamaño ventricular lateral cerebral a través de 2 índices (Hudson y col y Spaulding y Sharp).

Los resultados indicaron que en ambos grupos etáreos los animales presentaron mayoritariamente algún grado de SDC. Dos casos fueron diagnosticados SDC grave en el grupo de mayor edad (< 10 años). En éste se presentaron valores de densidad de corteza cerebral e índices de Hudson y col y Spaulding y Sharp mayores comparativamente a los animales del grupo 1. Los individuos con diagnóstico de SDC moderado a grave presentaron valores en sus índices Hudson y col para tamaño ventricular cerebral mayores o iguales 0.2.

Finalmente se concluye que es posible diagnosticar SDC mediante un cuestionario basado en 4 áreas cognitivas, en caninos mayores de 7 años de edad. Es posible obtener mediciones del tamaño ventricular y de densidad de corteza cerebral mediante TC en perros mayores de 7 años. Los animales diagnosticados positivos al cuestionario para SDC, no presentaron resultados concordantes al compararlos con la densidad de la corteza cerebral. Los animales diagnosticados positivos al cuestionario para SDC, también presentaron alteraciones en el tamaño ventricular cerebral. Los animales del estudio, mayores a 9 años de edad, presentaron algún grado de SDC y alteraciones en el tamaño ventricular.

**Palabras Claves:** tomografía computarizada, caninos, cognitivo, edad.

## 2. SUMMARY

The cognitive dysfunction syndrome (CDS) in dogs is a degenerative disease that produces cerebral and neuronal irreversible damage associated with ageing. The objective of this study was to determine whether there is a relation between the diagnosis of CDS in dogs and measures of the ventricular size, cortex density in dogs over 7 years old. For that, 10 old dogs were selected by convenience sampling and thereafter divided into 2 groups. The first group was composed of 5 dogs between 7 and 9 years old and the second group was composed of 5 dogs between 10 and 12 years old.

For the diagnosis of CDS a questionnaire directed to the animal owners was used. This questionnaire was based on 16 questions classified into 4 categories of clinical signs characteristic of the CDS diagnosis. These categories included: learning and memory, orientation, social interactive behavior, wakefulness-sleep cycle, activity, irritability and anxiety. The frontal cerebral cortex density was measured in Hounsfield units through computed tomography (CT) of the head. Additionally, at the level of diencephalon, caudal to the interthalamic adhesion, the right lateral ventricle was measured along with the width of the right hemisphere and the dorsoventral height of the animal's right hemisphere with the purpose of measuring the size of the cerebral lateral ventricle through two indexes (Hudson and col and Spaulding and Sharp).

The results indicated that in both age groups most animals presented CDS to a certain degree. Two cases in the oldest age group (>10 years old) were diagnosed as serious CDS. Animals in group 2 showed comparatively higher cerebral cortex density values and Hudson and col and Spaulding and Sharp indexes than the animals in group 1. The individuals with diagnosis of moderate to serious CDS showed Hudson and col index values for ventricular size higher than or equal to 0.2.

Finally, it is concluded that the CDS questionnaire can be used to diagnose signs of cognitive deficits in senile dogs. CT is a technique that can be satisfactorily utilized to obtain cerebral density values and to measure the dimensions of the lateral cerebral ventricles. The results of the cerebral density analyses in old dogs were not consistent when compared with other variables in animals with positive CDS diagnosis. Dogs with altered cerebral ventricle size were also diagnosed CDS positive in the questionnaire. The animals in this study over 9 years old all presented some degree of CDS and also altered ventricular size.

**Key words: computed tomography, canine, cognitive, age.**

### 3. INTRODUCCIÓN

#### 3.1 GENERALIDADES

Los cambios del comportamiento asociados al envejecimiento en caninos se ha convertido en un problema de creciente diagnóstico para los Médicos Veterinarios (Bain y col 2001). Los animales seniles sufren a menudo una declinación en la función cognitiva (memoria, aprendizaje, percepción, nivel de conciencia) debido al envejecimiento cerebral. Este déficit cognitivo asociado al envejecimiento se desarrolla en forma sutil y lenta, por lo que la observación del propietario es el elemento más importante para un diagnóstico temprano (Landsberg y Head 2003).

El término senil se refiere a animales con edad avanzada. La edad específica para considerar un animal senil puede variar según, las especies y razas (Maher y Rush 1990). Algunos estudios sobre el cerebro de perros de raza Beagle, mostraron que el deterioro de la memoria y el aprendizaje pueden ser encontrados desde los 6 ó 7 años de edad (Head y col 2000, Araujo y col 2004). Landsberg y Ruehl (1997) describen que la disfunción cognitiva en perros se presenta sobre los 9 años de edad. Sin embargo, Ingram y Williams (2002) reportó que la disfunción cognitiva se presentó en un 28 % en animales de 11-12 años y en un 68 % en 15-16 años de edad.

La cognición, se refiere a los procesos mentales tales como la percepción, la conciencia de si mismo, el aprendizaje, la memoria, y toma de decisiones. La cognición permite que el animal recopile la información del ambiente, la procese, conserve, y tome decisiones de cómo actuar (Shettleworth 2001).

El síndrome de disfunción cognitiva (SDC) en los perros es una enfermedad degenerativa asociada a la edad, que produce daño cerebral y neuronal irreversible, generalmente los mayores efectos son sobre las funciones corticales. Suele presentarse después de los 7 años (Rosaldo 2006). Se caracteriza principalmente por la presentación de placas amiloides en el cerebro de los perros seniles, por lo que se ha considerado un símil de la enfermedad de Alzheimer en seres humanos (Overall 2000). El SDC se encuentra en caninos seniles, en los cuales se ha observado una atrofia cerebral con hipertrofia de los ventrículos y desde el punto de vista neuroquímico apoptosis neuronal, disminución de sinapsis, deposición de proteínas como  $\beta$  – amiloide (P $\beta$ A) y aumento del estrés oxidativo (Ingram y Williams 2002). El acúmulo de la P $\beta$ A es la que tiene directa relación con las manifestaciones clínicas de los desórdenes cognitivos de animales geriátricos. Es conocido que en perros se produce un almacenamiento de P $\beta$ A a nivel del hipocampo y en el lóbulo frontal de la corteza cerebral (dos áreas implicadas particularmente en los comportamientos cognoscitivos). Las evidencias más actuales también señalan la existencia de un daño cerebral de naturaleza oxidativa (Campbell y col 2001). Por último se describen cambios fisiopatológicos importantes a nivel de los neurotransmisores cerebrales. Se ha encontrado disminución de los niveles de dopamina (DA), noradrenalina (NA), serotonina (5HT), acetil-colina (ACo) (Rosaldo 2006). Concretamente la 5HT 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 DA influye en el control del movimiento (motricidad), las emociones y la capacidad de sentir. Entre estos neurotransmisores se producen interrelaciones, de tal forma que por ejemplo, el estado anímico, el proceso cognitivo y las emociones se relacionarían entre si (Pérez-Guisado 2007).

El daño oxidativo es el encargado de realizar todos los cambios en el proceso fisiopatológico relacionado con la edad y como resultado de este se obtiene un depósito de P $\beta$ A. Es importante señalar, que resulta prácticamente imposible detectar placas de P $\beta$ A en animales jóvenes (Rosaldo 2006). Este gran estrés oxidativo es importante ya que el cerebro es muy vulnerable, entre otras razones por su gran consumo de oxígeno, por sus bajas defensas antioxidantes (antioxidantes endógenos) en relación con otros tejidos del cuerpo y por su gran cantidad de lípidos. El estrés oxidativo afecta a lípidos, proteínas, ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (RNA), lo que provoca una pérdida de sinapsis neuronal, daño al ADN y deposiciones P $\beta$ A que llevan a una disfunción y apoptosis neuronal (Landsberg y col 2003). El depósito de P $\beta$ A es el resultado de un gran estrés oxidativo, en el cual influirían predisposiciones genéticas, que activarían a las caspasas. Las caspasas son proteasas que actúan como mediadores esenciales en los procesos de apoptosis. 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 SDC debido a su posible capacidad para cortar la proteína precursora amiloide (PPA), dando lugar a P $\beta$ A (Pérez-Guisado 2007).

Finalmente entre las posibles consecuencias de la acumulación y agregación de P $\beta$ A 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 P $\beta$ A 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 P $\beta$ A en capilares y arteriolas que dificultaría la llegada de nutrientes y retirada de desechos del Sistema Nervioso Central (SNC).

4.- La acumulación de P $\beta$ A en los contactos sinápticos interneuronales que dificultaría la transmisión del impulso nervioso (Pérez-Guisado 2007).

Se ha indicado que puede haber semejanza entre la SDC en caninos y la enfermedad de Alzheimer en humanos (Frank 2002). Sin embargo, existe una lesión que se encuentra en humanos y no así en perros. Esta lesión se presenta como ovillos neurofibrilares de proteína tau (ONFs). Los perros envejecidos no desarrollan la enfermedad de Alzheimer porque carecen de este característico enredo neurofibrilar en el cerebro (Frank 2002). Pero existen semejanzas tales como acumulación de la P $\beta$ A (en forma de placas seniles), en áreas corticales similares del cerebro (Rosaldo 2006).

El SDC se manifiesta clínicamente como cambios del comportamiento, por ejemplo el despertar de la noche, la desorientación, interacciones sociales alteradas, disminución en la atención a los estímulos, y aumento en la ansiedad (Epstein y col 2005). La presentación clínica de SDC se puede dividir en 4 categorías las cuales son, categoría I: aprendizaje y

memoria, categoría II: orientación, categoría III: comportamiento, interacción social y categoría IV: ciclo sueño vigilia, actividad física, irritabilidad y ansiedad (Frank 2002). En la primera categoría se puede observar que todo lo que sabían se le olvida como ya sea donde orinar o defecar. No avisan para salir como antes y al examen físico no muestran signos de enfermedad urinaria (Campbell y col 2001). Para la segunda categoría se puede observar que algunos caninos se pierden dentro de la casa o jardín, se dirigen hacia puertas equivocadas o hacia lados equivocados de la puerta y aparentemente deambulan sin un objetivo fijo (Rosaldo 2006). En la categoría III, los perros prácticamente no reconocen a su dueño o a algún miembro de la familia, piden menos atención de las personas, generalmente ya no permanecen junto a la gente para que se les acaricie sino que se retiran, no muestran entusiasmo al saludar cuando alguien llega a la casa (Campbell y col 2001, Milgran y col 2001). Para la categoría IV se ha observado que muchos caninos duermen mucho durante el día y en la noche están despiertos o simplemente duermen menos durante las 24 horas. Podrían presentar actividad física aumentada o disminuida con signos de irritabilidad frente a estímulos (Campbell y col 2001, Rosaldo 2006).

Previo a la sospecha o diagnóstico definitivo de SDC, se debe realizar una correcta diferenciación del deterioro cerebral normal, el cual se produce como consecuencia del envejecimiento y que tiene como indicios una menor actividad motriz, interacción social y memoria (Pérez-Guisado 2007). El diagnóstico de SDC, se basa en pesquisar signos de déficit en las categorías previamente mencionadas. Se considera positiva una categoría, cuando la puntuación obtenida dentro de la misma, es de al menos un punto. El SDC se considera leve si existe sólo una categoría afectada, moderado si presenta 2 categorías, grave si resultan 3 categorías y muy grave si las 4 categorías estuvieran afectadas (Pérez-Guisado 2007).

Sólo se han evaluado unas pocas intervenciones terapéuticas para el SDC en caninos. Donde más estudios se han realizado es en el estudio de la selegilina, también conocida como deprenilo. Este es el único fármaco aprobado para el tratamiento del SDC en caninos seniles. Aunque fue creada como un inhibidor de la B – monoaminoxidasa (B - MAO), para aumentar la disponibilidad de monoaminas sinápticas (NA, DA y serotonina) en el tratamiento de la depresión, se ha demostrado que la selegilina tiene otras aplicaciones terapéuticas potenciales, como el aumento en la síntesis de dopamina, disminución del estrés oxidativo, y neuroprotección (Frank 2002). La selegilina realza la función de la dopamina y de catecolaminas. Puede también contribuir a una disminución de la carga del radical libre en el cerebro y aumentar el barrido de las enzimas, tales como catalasa y superóxido dismutasa (Landsberg 2006). Nicergoline es un activador metabólico neuronal y reactivador de la neurotransmisión cerebral, antagonista adrenérgico  $\alpha$ -1 y  $\alpha$ -2 que se usa para el tratamiento de los desórdenes del comportamiento relativos a la edad. Tiene un amplio espectro de acción, tanto central como periférica. Alguna de sus funciones son que es un potente vasodilatador, posee acción antitrombótica inhibiendo la agregación plaquetaria, aumenta el metabolismo de células nerviosas, aumenta el flujo sanguíneo cerebral y aumenta la actividad colinérgica (Rosaldo 2006).

La suplementación dietética con antioxidantes, como vitaminas C y E,  $\beta$  - carotenos, entre otros podrían ser de utilidad por sus propiedades para minimizar o impedir la producción de oxígeno reactivo, la unión de iones metálicos (Fe, Cu) y reparación del daño a tejidos (Pérez-Guisado 2007).

### 3.2 TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA (TC)

Los primeros reportes que aparecieron de TC en pequeños animales fueron en la década de los 80' y se refirieron a la anatomía normal del cerebro (Fike y col 1981, Legrand y Carlier 1986). La tomografía computarizada se basa en el enfoque de un haz de rayos X colimado sobre el paciente, donde la radiación remanente atenuada es medida por un detector cuya respuesta se transmite a un ordenador. El ordenador analiza la señal del detector, reconstruye la imagen y la presenta a un monitor de televisión. Mediante ecuaciones matemáticas (algoritmos), adaptadas al procesamiento informático, se efectúa una reconstitución por ordenador de vistas transversales de la región anatómica de interés (Bushong 2005). La capacidad de la TC de representar la anatomía normal y anormal, facilita la identificación de procesos neoplásicos, anomalías de desarrollo, incluyendo hidrocefalia, malformaciones, quistes, e hipoplasia cerebelar etc. Esta forma de generar imágenes, también permite la detección de hemorragias e infartos. Por lo tanto, son muy útiles en la evaluación de desórdenes cerebrovasculares espontáneos, principalmente de tipo traumático (Thomas 1999).

Los recientes avances en la proyección de imágenes han mejorado sustancialmente la capacidad de detectar procesos patológicos en el cerebro, como por ejemplo localizar de forma exacta lesiones, y predecir el tipo de enfermedad más asertivamente que antes (Thomas 1999).

Las lesiones en TC, son descritas dependiendo de la densidad de los tejidos en estudio, denominándolas hipo, iso o hiperdensas. Los cambios en la densidad del parénquima, como por ejemplo edema se demuestran con una hipodensidad. Una hiperdensidad en cambio, es asociada a inflamaciones, neoplasias o hemorragias (Jeffrey y col 1992). El análisis del sistema ventricular a través de TC es excelente, ya que no es una técnica invasiva y se puede ver claramente la forma y el tamaño de este (Jeffrey y col 1992).

No se han encontrado estudios nacionales que relacionen el diagnóstico de SDC en caninos, a través de cuestionario, con anomalías estructurales en el encéfalo detectadas a través de tomografía computarizada.

### **3.3 HIPÓTESIS DE TRABAJO**

Existe una relación clínica entre el diagnóstico de Síndrome de Disfunción Cognitiva (SDC) y el agrandamiento del tamaño ventricular y aumento de densidad de la corteza cerebral en caninos mayores de 7 años.

### **3.4 OBJETIVOS**

#### **3.4.1 Objetivos generales**

Establecer la relación entre SDC y la medición del tamaño ventricular, densidad de la corteza cerebral medidos cuantitativamente en imágenes transversales de tomografía computarizada.

#### **3.4.2 Objetivos específicos**

Diagnosticar SDC mediante un cuestionario basado en 4 áreas cognitivas características del síndrome en perros mayores de 7 años de edad.

Obtener mediciones del tamaño ventricular y de densidad de corteza cerebral mediante tomografía computarizada cuantitativa en perros mayores de 7 años.

Comparar los resultados entre diagnóstico de SDC, densidad de corteza cerebral y medición de ventrículos laterales en 2 grupos etarios mayores a 7 años de edad.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio se realizó en el Hospital Clínico Veterinario de la Universidad Austral de Chile en la ciudad de Valdivia, entre los meses de Octubre y Diciembre del año 2007.

### 4.1 MATERIAL

#### 4.1.1 Material biológico

Se utilizaron 10 caninos mayores de 7 años de edad sin distinción de sexo y raza, clínicamente sanos con el fin de descartar patologías que puedan interferir en el correcto diagnóstico de SDC. El protocolo elaborado en este estudio se ajustó a las normas de utilización de animales en investigación de la Universidad Austral de Chile.

#### 4.1.2 Carta Informativa

Para cada uno de los propietarios de las mascotas se elaboró un documento en donde se informaba en que consistía el examen y también se solicitaba la autorización para la anestesia general del animal. Para confirmar el consentimiento del propietario el documento debía estar firmado por éste (Anexo 1).

#### 4.1.3 Cuestionario

Las personas encuestadas (propietarios) fueron aquellas que tenían un mayor contacto con sus mascotas dentro de la familia. El cuestionario se realizó en sus hogares, por medio de un solo encuestador.

Se llevaron a cabo 2 cuestionarios pre-experimentales, previos a los realizados a los propietarios del estudio.

Se utilizó el cuestionario de Pérez-Guisado (2007), basado en 16 preguntas, las cuales están clasificadas según 4 categorías de signos clínicos característicos para diagnóstico de SDC. Estos se agruparon en 4 categorías cognitivas que corresponden a: categoría I: aprendizaje y memoria, categoría II: orientación, categoría III: comportamiento-interacción social, y categoría IV: ciclo sueño-vigilia, actividad, irritabilidad y ansiedad (Anexo 2).

Cada persona debió responder en forma segura cada una de las preguntas, teniendo como respuesta solo dos alternativas (afirmación o negativa). A cada respuesta afirmativa se le asignó un valor de 0.5 – 1. Se asignó 0.5 cuando el signo presente no era un signo típico o exclusivo del SDC, sino que también se puede dar de forma natural en perros muy envejecidos. Luego, para cada categoría, se sumó el puntaje de las respuestas y si se obtenía una puntuación menor a 1, la categoría evaluada se consideró negativa para diagnóstico de SDC. Si se obtuvo un valor mayor a 1, la categoría se consideró positiva para diagnóstico de SDC. Según el número de categorías positivas obtenidas mediante el cuestionario, se diagnosticó SDC negativo (0 categorías), leve (1 categoría), moderado (2 categorías), grave (3 categorías) o muy grave (4 categorías).

#### 4.1.4 Equipo

**Escáner:** Unidad de TC de cuarta generación (Picker 4000 Medical System, Ohio, USA), perteneciente al Hospital Veterinario de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Austral de Chile.

Las imágenes se obtuvieron con el siguiente protocolo: Kv: 130, mA: 20; intervalo: 3 mm; grosor: 2 mm, ancho de ventana: 150 y nivel de ventana: 50 UH.

#### 4.1.5 Fármacos

Xilacina 2%\*, Tiopental Sódico frasco 1 gr\*, Isoflurano frasco 100 ml\*.

#### 4.1.6 Materiales anexos

Equipo de anestesia (Surgyvét® serie 100), vaporizador, jeringas, bránulas, suero Ringer Lactato.

### 4.2 MÉTODOS

#### 4.2.1 Selección de animales

Se seleccionaron 10 caninos a través de muestreo por conveniencia, los que fueron separados en 2 grupos. El primero compuesto por 5 caninos entre 7 y 9 años de edad y un segundo grupo compuesto por 5 caninos entre 10 y 12 años de edad. El criterio de selección utilizado para inclusión en el estudio consideró adicionalmente los siguientes aspectos:

- a) Los animales debían tener propietario, para obtener su autorización frente al procedimiento y para responder la encuesta de SDC.
- b) A la anamnesis los caninos no debían tener antecedentes de traumas craneanos.
- c) Los animales debían estar clínicamente sanos, para descartar cualquier patología que interfiriera en el correcto diagnóstico de SDC.
- d) Los animales debían ser dolicocefalos, a fin de que el tamaño craneano no interfiriera en las mediciones entre animales.

---

\* Xilacina 2%. Laboratorio Alfasan.

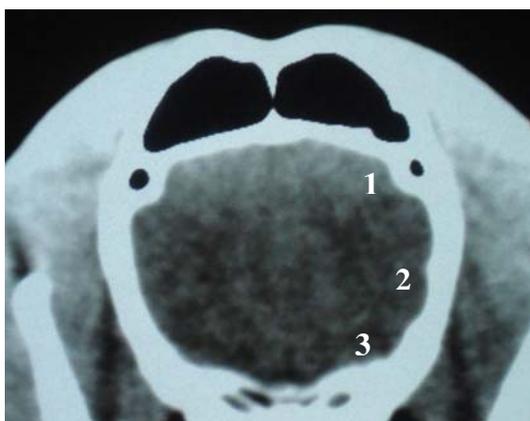
\* Tiopental sódico. Laboratorio Richmond.

\* Isoflurano. Laboratorio Abbott.

### 4.2.3 Examen por Tomografía Computarizada (TC)

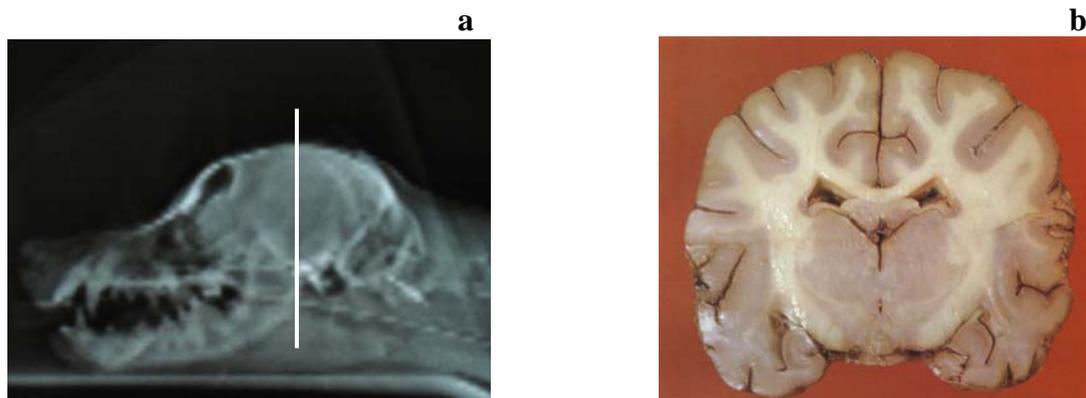
El examen de TC se realizó bajo anestesia general. Para ello se utilizó un protocolo que incluyó una inducción con Xilazina 1mg/kg IM (intramuscular) y Tiopental Sódico 5 mg/kg EV (endovenoso) para luego mantener con anestesia inhalatoria mediante Isoflurano al 2%. Cada animal se posicionó en la camilla en decúbito esternal con los miembros anteriores y posteriores hacia caudal. El cráneo se posicionó lo más derecho posible teniendo como referencia los globos oculares alineados y que el láser indicador del tomógrafo se observe sobre la cresta sagital externa del animal. Se obtuvieron cortes transversales de encéfalo para obtener dos mediciones: la densidad de la corteza cerebral y el tamaño de los ventrículos laterales cerebrales. Previo al examen de TC de los casos en estudio, se realizaron 2 pruebas pre-experimentales para estandarizar los parámetros técnicos, se utilizaron animales que no se incluyeron en el análisis de resultados.

**4.2.3.1 Densidad de la corteza cerebral:** Se obtuvieron imágenes transversales de los lóbulos frontales del cerebro, a nivel del último tercio del seno frontal. Luego se obtuvieron mediciones de la densidad radiográfica en 6 diferentes regiones de la corteza frontal. Tres mediciones se realizaron en cada hemisferio cerebral, uno en la zona dorsal, otro en la zona media y finalmente en la zona ventral (figura 1). Posteriormente se calculó el promedio de las 6 mediciones de densidad, valor que fue comparado con los obtenidos por Schröder y col (2006). Estos fueron expresados en unidades Hounsfield (UH).

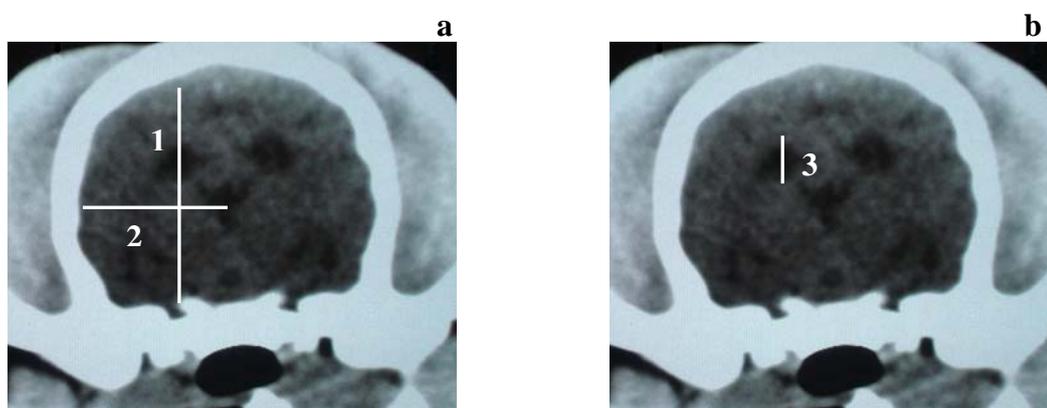


**Figura 1.** Imagen TC transversal de cerebro, a nivel del último tercio del lóbulo frontal en un canino senil. Los números representan las 3 zonas de medición de la corteza cerebral.

**4.2.3.2 Ventrículos Laterales:** Las imágenes se obtuvieron a nivel de diencéfalo, caudal a la adhesión intertalámica (figura 2). Se eligió la imagen en la cual los ventrículos se vieran lo mejor posible y se procedió a medir en milímetros (mm), el largo del ventrículo lateral derecho, el ancho del hemisferio derecho y la altura dorsoventral del hemisferio derecho del animal (figura 3). Luego los valores se utilizaron para calcular 2 valores de estimación del tamaño ventricular. Hudson y col (1990) indican que los ventrículos laterales son considerados de mayor tamaño si su altura excede 0.35 cm. o si el cociente entre la altura del ventrículo lateral y el ancho del hemisferio cerebral excede en 0.19. Sin embargo Spaulding y Sharp (1990) describen que los ventrículos laterales son de mayor tamaño si el cociente entre la altura del ventrículo lateral y la altura dorsoventral del hemisferio cerebral excede de 0.14.



**Figura 2.** (a) Imagen radiográfica de cráneo en un canino senil. La línea representa la localización del corte tomográfico a nivel de diencéfalo. (b) Imagen anatómica de un corte transversal de cerebro, a nivel de la adhesión intertalámica (diencéfalo).



**Figura 3.** Imagen TC transversal de cerebro canino, a nivel del diencéfalo. (a) 1: Altura dorsoventral del hemisferio derecho. 2: Ancho del hemisferio derecho. (b) 3: Altura ventricular lateral derecha. El cociente entre 1 y 2, representa el índice de Hudson y col. El cociente entre 1 y 3, representa el índice de Spaulding y Sharp.

### 4.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos en el cuestionario y las mediciones de densidad de corteza cerebral y tamaño ventricular, fueron ingresados a una planilla Microsoft Excel® Versión 2003 (Microsoft Corporation) y se analizaron mediante el uso de estadística descriptiva. Los resultados se ilustraron a través de promedios, desviación estándar, rango mínimo – máximo, gráfico y cuadros.

El programa computacional utilizado fue el Statistix versión 8.0 para Windows versión 2003 (Statistix 8, Copyright 1985 – 2003, Analytical Software, USA).

## 5. RESULTADOS

### 5.1 ANTECEDENTES GENERALES DE LOS ANIMALES

La población en estudio abarcó 10 caninos mestizos de cráneo dolicocefalos, con un peso que varió entre 6,5 y 18 kg. Su distribución por sexo fue de 3 hembras y 7 machos. La edad de los animales varió entre 7 a 12 años, con un promedio de edad de 9.7 años.

Las características individuales de los animales como sexo, edad, resultado del cuestionario para SDC y las mediciones realizadas con TC (densidad de la corteza cerebral y tamaño ventricular), se presentan en el anexo 4.

### 5.2 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

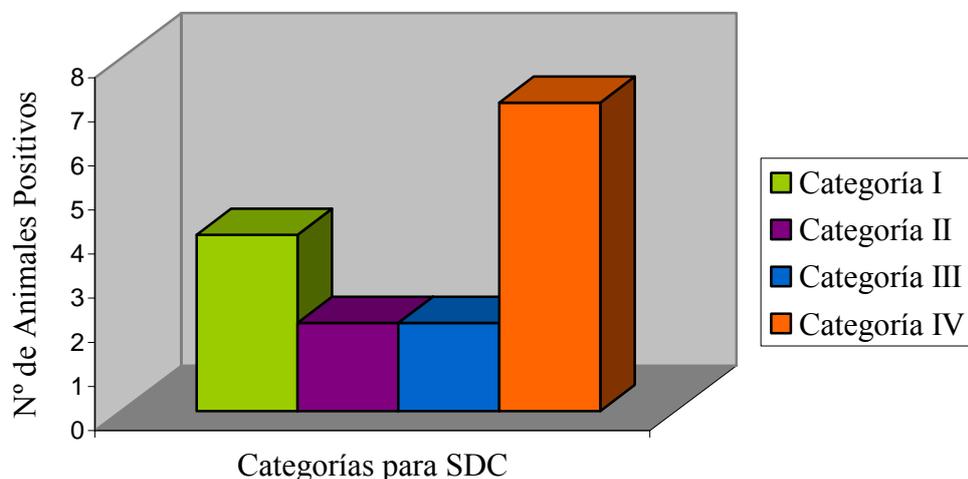
#### 5.2.1 Cuestionario para el diagnóstico de Síndrome de Déficit Cognitivo (SDC).

El cuadro 1, muestra que en ambos grupos etáreos los animales presentaron mayoritariamente algún grado de SDC. Casos graves (2) de SDC sólo fueron obtenidos en el grupo 2 (animales mayores de 10 años).

**Cuadro 1.** Número y porcentaje de los resultados del cuestionario para SDC en 10 caninos seniles de la ciudad de Valdivia.

<b>Resultados del cuestionario para SDC</b>									
<b>Grupos Etarios (n°)</b>	<b>Negativo</b>		<b>Leve</b>		<b>Moderado</b>		<b>Grave</b>		
	<b>N°</b>	<b>%</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>	
<b>Grupo 1 (5)</b>	2	40	2	40	1	20	0	0	
<b>Grupo 2 (5)</b>	0	0	1	20	2	40	2	40	
<b>Total (10)</b>	2	20	3	30	3	30	2	20	

En la figura 4 se demuestra que en el cuestionario para SDC la categoría IV fue la que obtuvo mayor puntuación, esto se refiere a que esta categoría fue diagnosticada como positiva en el cuestionario para SDC 7 veces. La categoría I obtuvo una puntuación de 4 y las categorías II y III resultaron 2 veces positivas en el cuestionario para SDC.



**Figura 4.** Distribución de las 4 categorías cognitivas del cuestionario para SDC realizadas a 10 propietarios de caninos seniles en la ciudad de Valdivia.

### 5.2.2 Densidad de la corteza cerebral.

En el cuadro 2 se muestra que los valores de promedios y rangos fueron mayores en el grupo de mayor edad (Grupo 2).

**Cuadro 2.** Promedios, desviación estándar (DE) y rangos de la densidad de corteza cerebral en 10 caninos seniles en la ciudad de Valdivia.

<b>Densidad de la corteza cerebral</b>		
<b>Grupos Etarios (n°)</b>	<b>Promedio (UH)* + DE</b>	<b>Rango (UH)</b>
<b>Grupo 1 (5)</b>	34,8 ± 4,31	30 - 40
<b>Grupo 2 (5)</b>	45,0 ± 7,07	36 - 54
<b>Total (10)</b>	39,9 ± 7,73	30 - 54

\* UH: unidades Hounsfield.

### 5.2.3 Tamaño Ventricular Cerebral (Índice de Hudson y col e Índice de Spaulding y Sharp).

En los cuadros 3 y 4 se ilustra que los valores de los promedios y los rangos mínimo – máximo tanto para la medición de corteza cerebral como el tamaño ventricular fueron mayores para el grupo 2.

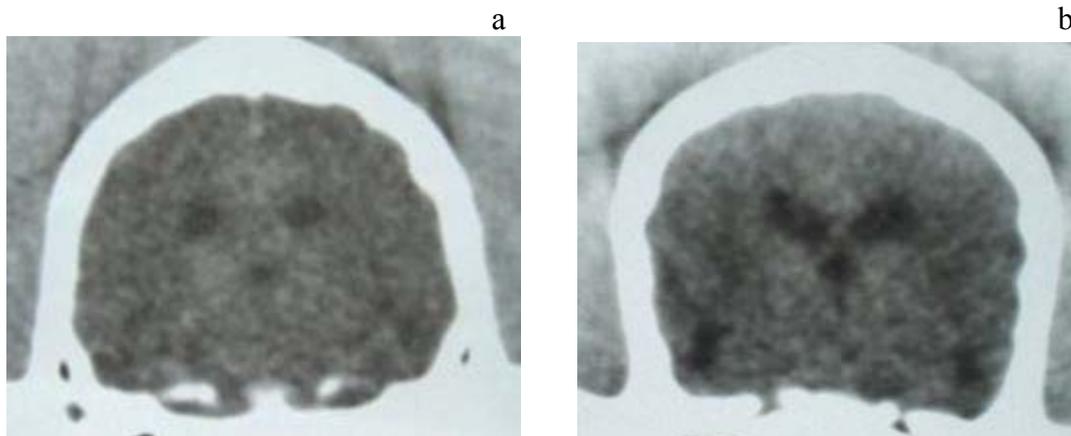
**Cuadro 3.** Promedios, desviación estándar (DE) y rangos para el tamaño ventricular cerebral según índice de Hudson y col en 10 caninos seniles en la ciudad de Valdivia.

<b>Índice de Hudson y col</b>		
<b>Grupos Etarios (n°)</b>	<b>Promedio + DE</b>	<b>Rango</b>
<b>Grupo 1 (5)</b>	0,18 ± 0,03	0,14 – 0,22
<b>Grupo 2 (5)</b>	0,22 ± 0,02	0,19 – 0,25
<b>Total (10)</b>	0,20 + 0,04	0,14 – 0,25

**Cuadro 4.** Promedios, desviación estándar (DE) y rangos para tamaño ventricular cerebral según índice de Spaulding y Sharp en 10 caninos seniles en la ciudad de Valdivia.

<b>Índice de Spaulding y Sharp</b>		
<b>Grupos Etarios (n°)</b>	<b>Promedio + DE</b>	<b>Rango</b>
<b>Grupo 1 (5)</b>	0,12 ± 0,03	0,09 – 0,15
<b>Grupo 2 (5)</b>	0,15 ± 0,01	0,14 – 0,16
<b>Total (10)</b>	0,13 + 0,03	0,09 – 0,16

En la figura 5, se observa la diferencia de tamaño y forma de los ventrículos laterales de ambos casos.



**Figura 5.** Imágenes TC transversales de cerebro de 2 caninos, a nivel de diencefalo. (a) canino de 7 años de edad. (b) canino de 12 años de edad.

#### 5.2.4 Edad (grupo 1 – grupo 2), cuestionario para Síndrome de Déficit Cognitivo (SDC), densidad de la corteza cerebral, índice de Hudson y col e índice de Spaulding y Sharp.

En el cuadro 5 se observa que aquellos animales del grupo 2, presentaron valores de densidad de corteza cerebral mayores a los animales del grupo 1, también presentaron comparativamente valores más altos en los índices Hudson y col y Spaulding y Sharp para tamaño ventricular cerebral. Además, los animales con diagnóstico negativo para SDC (caninos 3 y 4) presentaron los valores más bajos para densidad de corteza cerebral e índices de tamaño ventricular. De los 5 individuos con diagnóstico de SDC moderado a grave, 4 de ellos presentaron edades mayores o igual a 11 años. En ambos grupos, los individuos con diagnóstico de SDC moderado a grave (caninos 2, 7, 8, 9 y 10) presentaron valores en su índice de Hudson y col para tamaño ventricular cerebral mayores o iguales 0.2 (Cuadro 5).

Los caninos 2 y 5 ambos con 9 años de edad, fueron diagnosticados SDC moderado (puntuación 2) y SDC leve (puntuación 1). También obtuvieron valores de tamaño ventricular cerebral más altos dentro del grupo 1.

Los caninos 7, 9 y 10, con edades entre 11 y 12 años presentaron los valores de densidad de corteza cerebral más altas entre los 10 animales estudiados.

Los caninos 8 y 10, de 12 años, tuvieron un diagnóstico de SDC grave (puntuación 3) y también presentaron altos valores en las mediciones de TC (densidad, índice de Hudson y col e índice de Spaulding y Sharp) (Cuadro 5).

**Cuadro 5:** Comparación entre la edad (grupo 1 – grupo 2), cuestionario para Síndrome de Déficit Cognitivo (SDC), densidad de la corteza cerebral, índice de Hudson y col e índice de Spaulding y Sharp en 10 caninos seniles.

Grupos Etarios	Edad (años)	Cuestionario para SDC		Mediciones por TC		
		Diagnóstico	Puntaje	DCC (UH)	Índice 1	Índice 2
<b>Grupo 1</b>						
Canino 1	7	Leve	1	33	0.16	0.1
Canino 2	9	Moderado	2	30	0.2	0.15
Canino 3	8	Negativo	0	32	0.16	0.09
Canino 4	8	Negativo	0	40	0.14	0.1
Canino 5	9	Leve	1	39	0.22	0.15
<b>Grupo 2</b>						
Canino 6	10	Leve	1	40	0.19	0.15
Canino 7	11	Moderado	2	48	0.23	0.14
Canino 8	12	Grave	3	36	0.25	0.16
Canino 9	11	Moderado	2	47	0.22	0.15
Canino 10	12	Grave	3	54	0.2	0.15

Grupo 1: Animales de 7 - 9 años de edad; Grupo 2: Animales de 10 - 12 años de edad; SDC: Síndrome de disfunción cognitiva; TC: Tomografía computarizada; DCC: Densidad de corteza cerebral, medida en Unidades Hounsfield (UH); Índice 1: Índice de Hudson y col, refiere a la altura ventricular lateral derecho / ancho del hemisferio derecho; Índice 2: Índice de Spaulding y Sharp, refiere a la altura ventricular lateral derecho / altura dorsoventral del hemisferio derecho.

## 6. DISCUSIÓN

### 6.1 CUESTIONARIO PARA SÍNDROME DE DISFUNCIÓN COGNITIVA.

En el presente estudio se utilizó el cuestionario de Pérez-Guisado (2007) para diagnóstico de SDC, en el que se evaluaron 4 categorías de signos cognitivos. Fue dirigida a propietarios de animales mayores a 7 años de edad. Esto se justifica plenamente debido a que el SDC es un desorden neurodegenerativo asociado a la edad que se presenta normalmente después de los 7 años de edad y se caracteriza por una disminución en las funciones cerebrales (Pérez-Guisado 2007). Rofina y col (2006) indican que la implementación de un cuestionario dirigido a los propietarios de animales seniles, puede ser usado como un método de alta sensibilidad para diagnosticar SDC.

Este estudio determinó, mediante cuestionario, que 8 animales de 7 años o más presentaron algún grado de SDC. En el grupo de mayor edad (> 9 años), 2 animales fueron diagnosticados con SDC grave. Estos animales obtuvieron en el cuestionario para SDC déficit en 3 categorías cognitivas. Esto se podría deber a que en general todos los signos clínicos de disfunción cognitiva (aprendizaje, orientación, memoria, interacción social, deambulación, ciclo del sueño, entre otras) se deterioran con la edad, pero estos signos se incrementan aún más por el progresivo envejecimiento cerebral observado en pacientes con SDC (Siwak y col 2002). Este resultado asociado a la edad, hace muy probable que los animales en cuestión presenten SDC. Sin embargo, según lo reportado por Ruehl y Hart (1998), solo un 7% de los propietarios de perros seniles reportan identificar espontáneamente algún tipo de signo de déficit cognitivo sugestivo de SDC.

De 10 caninos, un 30%, presentaron en el cuestionario una categoría positiva y un 50% presentó 2 ó más categorías positivas. Todos los animales > 11 años obtuvieron al menos 1 categoría positiva. En un estudio realizado a 80 caninos en Estados Unidos (USA) por Neilson y col (2001) con caninos entre 11 y 16 años, sin enfermedad que justifique alguna alteración en el comportamiento; reportaron que el 28% de los caninos de 11 y 12 años presentaron una categoría positiva y un 10% presentó 2 ó más categorías positivas para diagnóstico de SDC. En un reporte similar en USA, Bain y col (2001) describieron que de un total de 62 caninos un 18% de 11 y 12 años de edad, presentaron 1 categoría positiva y que el porcentaje ascendía a un 23% con 2 categorías positivas.

La categoría IV del cuestionario, que incluye alteraciones en ciclo sueño-vigilia, actividad física, irritabilidad y ansiedad, fue diagnosticada con más frecuencia. Esto podría indicar que algunos de los signos mencionados son de presentación más temprana o común en animales con diagnóstico de SDC (Rosaldo 2006). Siwak y col (2002) también indican en un estudio de caninos seniles, que la actividad física decrece con la edad, así como un incremento patológico de ella o comportamientos repetitivos. Cambios en el comportamiento, deterioro de la cognición en animales seniles, están relacionados con una degeneración cerebral y disfunción del lóbulo frontal (Siwak y col 2002).

La categoría I que incluye déficit en aprendizaje y memoria fue diagnosticada positiva en 4 animales. Esto concuerda con Bain y col (2001), quienes reportan que en caninos con SDC se podría esperar un progresivo deterioro en el comportamiento, demostrado por una disminución en la memoria y el aprendizaje. Es así como cambios degenerativos en el cerebro pueden reflejar un declive en las funciones de la corteza frontal como el aprendizaje, memoria, comportamiento y ser una temprana manifestación del depósito de proteína  $\beta$  – amiloide (P $\beta$ A) (Head y col 2002, Tapp y col 2004). Las causas de éste desorden degenerativo en caninos aún no están claras, pero se sabe que el depósito de P $\beta$ A en el cerebro es un evento temprano y necesario para que se desarrolle esta enfermedad (Ingram y Williams 2002). En humanos, la disfunción cognitiva también ha sido relacionada con los depósitos de P $\beta$ A en la corteza cerebral e hipocampo (Cummings y col 1996<sup>a</sup>, Cummings y col 1996<sup>b</sup>). Es importante destacar que la neuropatología y los signos de la disfunción cognitiva en perros seniles y en humanos con Alzheimer son muy similares (Bain y col 2001). Estos resultados se podrían relacionar además con lo reportado por Tapp y col (2004), en el cual indican que el deterioro de las funciones cognitivas están asociadas con una atrofia de la corteza frontal cerebral. La disminución del volumen del lóbulo frontal observado en perros, también acontece en estudios realizados en humanos a través de Resonancia Magnética, los cuales sugieren que los lóbulos frontales y sus funciones son afectados por el envejecimiento (Coffey y col 1992, Raz y col 1993, Murphy y col 1996, Salat y col 1999, Jernigan y col 2001, Tisserand y col 2002). El volumen de los lóbulos frontales en caninos sigue un patrón no lineal, incrementándose durante la juventud y luego declinando al envejecer. Desde los 3 meses hasta los 11 años, el volumen cerebral se mantiene estable. Desde los 6 meses hasta 7 años, el tamaño del lóbulo frontal se mantiene estable, pero alrededor de los 8 años presenta una marcada disminución (Tapp y col 2004). A partir de esto existe un incremento del déficit de las funciones cognitivas y depósitos compactos de P $\beta$ A, los cuales son encontrados en toda la corteza cerebral (Satou y col 1997, Pugliese y col 2004).

## **6.2 DENSIDAD DE CORTEZA CEREBRAL**

La densidad cerebral a través de TC puede proporcionar información muy valiosa para lograr un correcto diagnóstico de Alzheimer en humanos seniles (Albert y col 1984).

En el presente estudio, las densidades cerebrales obtenidas a través de TC, se distribuyeron entre 30 y 54 UH. Lo que se asemeja a lo reportado por Schröder y col (2006), quienes indican que la densidad del parénquima en diferentes locaciones del cerebro del perro varía entre 28,5 – 45,5 UH. En otra investigación Tipold y Tipold (1991) reportaron en caninos que el tejido del cerebro normal puede medir entre 26 y 44 UH, con una leve diferencia en atenuación entre la materia blanca (20–34 UH) y la gris (37–41 UH). En humanos, el parénquima cerebral normal tiene valores que oscilan entre 25 y 34 UH, mientras que los hematomas marcan alrededor de 56 – 85 UH y las calcificaciones más de 80 UH (Restrepo 2006).

Los resultados demostraron que 7 animales presentaron valores de densidad de la corteza cerebral dentro de los rangos normales indicados por Tipold y Tipold (1991) y Schröder y col (2006). Sin embargo, 5 de estos animales fueron diagnosticados con SDC y 2 fueron diagnosticados normales. Esto concuerda con estudios realizados, en humanos, en el que 2 grupos de personas, uno con demencia senil de tipo Alzheimer y otro con personas

saludables de control presentaron densidades similares de parénquima cerebral (Naeser y col 1981, Wilson y col 1982, Gardo y col 1983, Mokhtar y col 1983, Colgan y col 1986). Sin embargo, Naeser y col (1980) y Bondareff y col (1981) señalan que personas con Alzheimer podrían presentar una disminución en la densidad cerebral. No obstante, en un estudio similar realizado por George y col (1981) reportaron que un grupo de personas con Alzheimer, presentaron densidades cerebrales superiores al compararlas con las densidades del grupo control. Cummings y col (1996<sup>b</sup>) y Colle y col (2000), señalan que este aumento de densidad podría ser explicado por la relación existente entre la densidad del parénquima cerebral y el depósito de P $\beta$ A. Sin embargo, existen muchas variables que influyen en los valores de densidad cerebral incluyendo: las fluctuaciones de densidad que experimenta el cerebro diariamente, la variación que pudiera existir entre un TC y otro, el tamaño del tejido muestral o Región de Interés (ROI), en que se obtienen los valores de densidad y por último el grosor de los huesos craneanos que pueden producir un artefacto (hard beam artifact), aumentando la densidad del parénquima cerebral próximo al hueso (Di Chito y col 1978, Zatz y col 1982, Albert 1984).

Ingram y Williams (2002), indican que existe una fuerte correlación entre el depósito de P $\beta$ A y los resultados de un cuestionario relacionado con el funcionamiento cognitivo, desarrollado por los dueños de caninos seniles. Sin embargo, Colgan y col (1986) señalan que al asociar densidad cerebral con un cuestionario de signos cognitivos, su correlación es baja y no existe diferencia estadística significativa.

Los 3 animales que se presentaron fuera de los rangos descritos por Schröder y col (2006), también fueron diagnosticados SDC moderado y grave, y presentaban edades entre 11 y 12 años de edad. Head y col (2000), realizaron un estudio en USA, con 12 perros entre 9 y 12 años, para determinar la región específica de depósito de P $\beta$ A cerebral; ellos indican que el 75% exhibió deposición de P $\beta$ A en la corteza prefrontal. Cummings y col (1996<sup>a</sup>), señalan que existe correlación significativa entre el depósito de P $\beta$ A y el cuestionario sobre la función cognitiva, pero a la vez señalan que la edad no es un factor relacionado, es decir, no todos los animales seniles con déficit cognitivo fueron dependientes del depósito de P $\beta$ A. Borrás y col (1999) en España, determinaron en los cambios cerebrales relacionados a la edad, y también señalan que no se encontró correlación entre la edad y el depósito amiloide en caninos.

### **6.3 TAMAÑO VENTRICULAR CEREBRAL**

González-Soriano y col (2001), revelan que los cambios en el parénquima cerebral en caninos son determinados por el envejecimiento y estos afectan indirectamente la dimensión de los ventrículos cerebrales, así como también a otras estructuras del Sistema Nervioso Central. Durante el envejecimiento y en el SDC se produce un progresivo agrandamiento del sistema ventricular, el cual probablemente se relaciona con una atrofia del tejido neural (González-Soriano y col 2001). El SDC es un desorden degenerativo manifestado por una pérdida neuronal y sináptica específicamente en el área cortical y subcortical. La degeneración neuronal es manifestada por una atrofia cerebral y un aumento de volumen ventricular (Ingram y Williams 2002, Hasegawa y col 2005).

En el presente estudio, al medir el tamaño ventricular en 10 caninos gerontes a través de 2 índices, (índice de Hudson y col e índice de Spaulding y Sharp) los valores fluctuaron entre 0.14 y 0.25 y 0.09 y 0.16 respectivamente. Los animales de este estudio considerados en los rangos para el índice de Hudson y col, también lo fueron para Spaulding y Sharp, por lo que se puede deducir que ambos índices son concordantes para la determinación del aumento en el tamaño ventricular. En este estudio, el 70% de los animales analizados presentaron un tamaño ventricular alterado según los índices de Hudson y col y Spaulding y Sharp. Los mayores tamaños ventriculares se concentraron en el grupo 2, de mayor edad (> 9 años). Esto concuerda con Esiri y col (1997), los cuales señalan que el aumento del tamaño ventricular tiene una alta prevalencia (60%) entre perros seniles. El volumen ventricular aumenta con la edad, y aún más rápido después de los 11 años de edad (Sua y col 2005). Colgan y col (1986) reportaron que humanos con Alzheimer, presentaron ventrículos laterales cerebrales significativamente más grandes que individuos sanos. En un estudio publicado por Borrás y col (1999) de un total de 30 animales, entre 8 a 18 años de edad, el 60 % con 14 años o más, presentaron ventrículos aumentados de tamaño.

La principal limitación de este estudio fue el número de animales (n) utilizados, que no permitió realizar análisis estadístico con el fin de determinar correlación entre las variables. Estudios prospectivos futuros, además podrían incluir exámenes histopatológicos postmortem de cerebro y con ello detectar la presencia o ausencia de P $\beta$ A en diferentes locaciones cerebrales. La utilización en estudios de Resonancia Magnética permitirían además determinar atrofia cerebral u otras alteraciones neuroanatómicas en perros seniles. Perros con algún signo de disfunción cognitiva son probablemente mucho más susceptibles a comenzar con severas afecciones 6 a 18 meses después de iniciados los signos clínicos. Por esto sería interesante realizar un cuestionario para SDC a caninos seniles con 1 año de distancia, para así analizar la evolución de la enfermedad.

## **6.4 CONCLUSIONES**

Es posible diagnosticar SDC mediante un cuestionario basado en 4 áreas cognitivas, en caninos mayores de 7 años de edad.

Es posible obtener mediciones del tamaño ventricular y de densidad de corteza cerebral mediante tomografía computarizada cuantitativa en perros mayores de 7 años.

Los animales diagnosticados positivos al cuestionario para SDC, no presentaron resultados concordantes al compararlos con la densidad de la corteza cerebral.

Los animales diagnosticados positivos al cuestionario para SDC, también presentaron alteraciones en el tamaño ventricular cerebral.

Los animales del estudio, mayores a 9 años de edad, presentaron algún grado de SDC y alteraciones en el tamaño ventricular.

## 7. REFERENCIAS

- Albert M, M Naeser, H Levine, A Garvey. 1984. CT density numbers in patients with senile dementia of the Alzheimer's type. *Arch Neurol* 41, 1264 – 1269.
- Araujo J, C Studzinski, C Siwak. 2004. Cognitive function and aging in Beagle dogs. *Am Coll Vet Intern Med* 22, 375 – 377.
- Bain M, B Hart, K Cliff, W Ruehl. 2001. Predicting behavioral changes associated with age-related cognitive impairment in dogs. *JAVMA* 218, 1792-1795.
- Bondareff W, R Baldy, R Levy. 1981. Quantitative computed tomography in dementia. *Arch Gen Psychiatry* 38, 1365 – 1368.
- Borras D, I Ferrer, M Pumarola. 1999. Age-related changes in the brain of the dog. *Vet Pathol* 36, 202 – 211.
- Bushong C. 2005. *Manual de radiología para técnicos. Física, biología y protección radiológica*. 6ª ed, Harcourt Brace, Madrid, España, Pp 378-391.
- Campbell S, A Trettien, B Kozan. 2001. A non-comparative open-label study evaluating the effect of Selegiline Hydrochloride in a clinical setting. *Vet Therapeutics* 2, 24-39.
- Coffey C, W Wilkinson, I Parashos, S Soady, R Sullivan, L Patterson, G Figiel, M Webb, C Spritzer, W Djang. 1992. Quantitative cerebral anatomy of the aging human brain: A cross-sectional study using magnetic resonance imaging. *Neurology* 42, 527-536.
- Colgan J, M Naguid, R Levy. 1986. Computed tomographic density numbers. *Brit J Psychiatry* 149, 716 – 719.
- Colle M, J Hauw, F Crespeau, T Uchihara, H Akiyama, F Checler, P Pageath, C Duykaerts. 2000. Vascular and parenchymal Ab deposition in the aging dog: correlation with behavior. *Neurobiol Aging* 21, 695 – 704.
- Cummings B, E Head, A Afagh, N Milgram, C Cotman. 1996 <sup>a</sup>. Amyloid accumulation correlates with cognitive dysfunction in the aged canine. *Neurobiol Learn Mem* 66, 11–23.
- Cummings B, C Pike, R Shankle, C Cotman. 1996 <sup>b</sup>. Beta amyloid deposition and other measures of neuropathology predict cognitive status in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 17, 921–933.
- Di Chito G, R Brooks, L Dubal. 1978. The apical artifact: Elevated attenuation values toward the apex of the skull. *J Comput Assist Tomogr* 2, 65 – 70.

- Epstein M, C Kuehn, G Landsberg, D Lascelles, S Marks, J Schaedler, H Tuzio. 2005. Senior care guidelines for dogs and cats. *JAAHA* 41, 81-91.
- Esiri M, B Hyman, K Beyreuther, C Masters. 1997. Aging and dementia. En: Graham D, P Lantos (eds). *Greenfield's Neuropathology*. London, UK, Pp 153–213.
- Fike J, R Le Couteur, C Cann. 1981. Anatomy of the canine brain using high resolution computed tomography. *Vet Radiol* 22, 236 – 243.
- Frank D. 2002. Cognitive dysfunction in dogs. *Proceedings of Hill's european symposium on canine brain ageing*, Barcelona, Spain, Pp 1 – 6.
- Gardo M, C Hughes, W Danziger. 1983. Brain parenchymal density measurements by CT in demented subjects and normal controls. *Neuroradiology* 147, 703 – 710.
- George A, M De León, S Ferris, L Kricheff. 1981. Parenchymal CT correlates of senile dementia (Alzheimer disease): Loss of gray white matter discriminability. *Am J Neuroradiol* 2, 205-213.
- González-Soriano J, P García, J Contreras-Rodríguez, P Martínez-Sainz, E Rodríguez-Veiga. 2001. Age-related changes in the ventricular system of the dog brain. *Ann Anat* 183, 283-291.
- Hasegawa D, N Yayoshi, Y Fujita, M Fujita, H Orima. 2005. Measurement of interthalamic adhesion thickness as a criteria for brain atrophy in dogs with and without cognitive dysfunction (dementia). *Vet Radiol* 46, 452–457.
- Head E, R Mc Cleary, F Hahn, N Milgram, C Cotman. 2000. Region specific age at onset of beta amyloid in dogs. *Neurobiol Aging* 21, 89-96.
- Head E, N Milgram, C Cotman. 2002. Neuropathology in ageing dogs. *Proceedings of Hill's european symposium on canine brain ageing*, Barcelona, Spain, Pp 7 – 9.
- Hudson J, S Simpson, D Buxton. 1990. Ultrasonographic diagnosis of canine hydrocephalus. *Vet Radiol* 31, 50 – 58.
- Ingram D, N Williams. 2002. Neurobiology of cognitive dysfunction syndrome in dogs. *Simposio clinical and nutritional management of senior dogs and cats. Congreso mundial WSAVA-FECAVA-AVEPA*, Granada, España, Pp 31- 36.
- Jeffery N, C Thakkar, T Yarrow. 1992. Introduction to computed tomography of the canine brain. *J Small Anim Pract* 33, 2 – 10.
- Jernigan T, S Archibald, C Fennema-Notestine, A Gamst, J Stout, J Bonner, J Hesselink. 2001. Effects of age on tissues and regions of the cerebrum and cerebellum. *Neurobiol Aging* 22, 581 – 594.

- Landsberg G, Ruehl W. 1997. Geriatric behavioral problems. *Vet Clin N Am Small Anim Pract* 27, 1537 – 1559.
- Landsberg G, E Head. 2003. El envejecimiento y sus efectos sobre el comportamiento. En: Pellegrino F, A Suaniti, L Garibaldi (eds). *Neurología para la práctica clínica*. Intermédica, Buenos Aires, Argentina, Pp 385 – 400.
- Landsberg G, W Hunthausen, L Ackerman. 2003. The effect of aging on behavior of senior pets. En: *Handbook of behavior problems of the dogs and the cat*. 2ª ed, Saunders, Toronto, Canada, Pp 269-304.
- Landsberg G. 2006. Therapeutic options for cognitive decline in senior pets. *JAAHA* 42, 407 – 413.
- Legrand J, B Carlier. 1986. Examen tomodesitométrique de l'encephale du chien. Conduite de l'examen et repères anatomiques. *Revue Medicin Veterinaire* 137, 193 – 203.
- Maher E, J Rush. 1990. Cardiovascular changes in the geriatric dog. *Compend Contin Educ Pract Vet* 12, 921 – 923.
- Milgran N, E Head, C Cotman, B Muggenburg, S Zicker. 2001. Age dependent cognitive dysfunction in canines: dietary intervention. En: Overall K, D Mills, E Head, D Horwitz (eds). *Proceedings of the third international congress on veterinary behavioural medicine*, Vancouver, Canada, Pp 53–57.
- Mokhtar G, L Danziger, D Chi, C Hughes, L Coben. 1983. Brain parenchymal density measurements by CT in demented subjects and normal controls. *Radiology* 147, 703 – 710.
- Murphy D, C De Carli, A Mc Intosh, E Daly, M Mentis, P Pietrini, J Szczepanik, M Schapiro, C Grady, B Horwitz, S Rapoport. 1996. Sex differences in human brain morphometry and metabolism: An in vivo quantitative magnetic resonance imaging and positron emission tomography study on the effect of aging. *Arch Gen Psychiatry* 53, 585 – 594.
- Naeser M, C Geghardt, H Levine. 1980. Decreased computerized tomography numbers in patients with presenile dementia: Detection in patients with otherwise normal scans. *Arch Neurol* 37, 401 – 409.
- Naeser M, C Gebhardt, H Levine. 1981. Decreases computerized tomography numbers in patient with presenile dementia. *Arch Neurol* 37, 401 – 409.
- Neilson J, B Hart, K Cliff, W Ruehl. 2001. Prevalence of behavioral changes associated with age-related cognitive impairment in dogs. *JAVMA* 218, 1787 – 1791.
- Overall K. 2000. Natural animal models of human psychiatric conditions. Assessment of mechanism and validity. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry* 24, 727 – 776.
- Pérez-Guisado J. 2007. Canine cognitive dysfunction syndrome. *RECVET* 2, 01 – 04.

- Pugliese M, J Carrasco, M Geloso, J Mascort, F Michetti, N Mahy. 2004. G - Aminobutyric acidergic interneuron vulnerability to aging in canine frontal cortex. *J Neurosci Res* 77, 913 – 920.
- Raz N, I Torres, W Spencer, J Acker. 1993. Pathoclysis in aging human cerebral cortex: Evidence from in vivo MRI morphometry. *Psychobiology* 21, 151 – 160.
- Restrepo L. 2006. Diagnóstico del ACV con neuroimágenes. *Acta Neurol Colomb* 22, 31 – 41.
- Rofina J, A van Ederena, M Toussainta, M Secrèvea, A van der Speka, I van der Meera, F van Eerdenburg, B Gruys. 2006. Cognitive disturbances in old dogs suffering from the canine counterpart of Alzheimer's disease. *Brain Res* 1069, 216 – 226.
- Rosaldo F. 2006. El síndrome de disfunción cognitiva. ¿Alzheimer en perros?. *AMMVEPE* 17, 70 – 77.
- Ruehl W, B Hart. 1998. Canine cognitive dysfunction. En: Doman N, L Shuster (eds). *Psychopharmacology of animal behavior disorders*. Blackwell Scientific, Malden, MA,USA, Pp 283 – 304.
- Salat D, J Kaye, J Janowsky. 1999. Prefrontal white and gray matter volumes in healthy aging and Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 56, 338 – 344.
- Satou T, B Cummings, E Head, K Nielson, F Hahn, N Milgram, P Velázquez, D Cribbs, A Tenner, C Cotman. 1997. The progression of amyloid deposition in the frontal cortex of the aged canine. *Brain Res* 774, 35 – 43.
- Schröder H, I Nolte, A Meyer-Lindenberg. 2006. Untersuchungen der gehirnparenchym - dichte bei unterschiedlichen hunderassen mittels quantitativer computertomographie. *German Vet J* 113, 335 – 340.
- Shettleworth S. 2001. Animal cognition and animal behaviour. *Anim Behaviour* 61, 277 – 286.
- Siwak C, D Tapp, N Milgram. 2002. Behavioural correlates of age-associated cognitive changes in dogs. *Proceedings of Hill's european symposium on canine brain ageing*, Barcelona, Spain, Pp 10 – 12.
- Spaulding K, N Sharp. 1990. Ultrasonographic imaging of the lateral cerebral ventricles in the dog. *Vet Radiol* 31, 59 – 64.
- Sua M, D Tapp, L Vu, Y Chen, Y Chu, B Muggenburg, J Chiou, C Chen, J Wang, C Bracco, E Head. 2005. A longitudinal study of brain morphometrics using serial magnetic resonance imaging analysis in a canine model of aging. *Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry* 29, 389 – 397.
- Tapp D, C Siwak, F Gao, J Chiou, S Black, E Head, B Muggenburg, C Cotman, N Milgram, M Su. 2004. Frontal lobe volume, function, and beta amyloid pathology in a canine model of aging. *J Neuroscience* 24, 8205 – 8213.

- Tisserand D, J Pruessner, E Sanz Arigita, M van Boxtel, A Evans, J Jolles, H Uylings. 2002. Regional frontal cortical volumes decrease differentially in aging: An MRI study to compare volumetric approaches and voxel-based morphometry. *Neuroimage* 17, 657 – 669.
- Tipold A, E Tipold. 1991. Computed tomographic studies of the central nervous system in small animals. *Tierärztliche Praxis* 19, 183 – 191.
- Thomas W. 1999. Nonneoplastic disorders of the brain. *Clin Tech in Small Anim Pract* 14, 125 – 147.
- Wilson R, J Fox, M Huckman. 1982. Computed tomography in dementia. *Neurology* 32, 1054 – 1057.
- Zatz L, T Jernigan, A Ahumada. 1982. White matter changes in cerebral computed tomography related to aging. *J Comput Assist Tomogr* 6, 19 – 23.

## 8. ANEXOS

### ANEXO 1. Carta informativa

Estimado Propietario:

Le informo a usted que Fabiola Troncoso alumna de Medicina Veterinaria, realizará una Memoria de Título que tiene por finalidad evaluar posibles afecciones cerebrales asociado a animales mayores de 7 años de edad.

Con este fin se efectuará un scanner cerebral completo en la Clínica de Pequeños Animales de la Universidad Austral de Chile en forma totalmente gratuita, previo a una anestesia general, la cual deberá ser autorizada por usted. Junto a ello se realizará un pequeño cuestionario. El examen durará alrededor de 2 horas.

Datos del paciente:

Especie:

Raza:

Sexo:

Edad:

Datos del propietario:

Nombre:

Dirección:

Fono:

Tipo de anestesia:

Ketamina	----	Diazepam	----
Xilazina	----	Tiopental	----
Isoflurano	----	Halotano	----

Declarando estar de acuerdo con lo expuesto anteriormente, autorizo trabajar con mi mascota en la forma señalada.

\_\_\_\_\_  
Firma del propietario

Valdivia, \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/07

## ANEXO 2. Cuestionario para Síndrome de Disfunción Cognitiva por puntuación de signos clínicos en 4 áreas cognitivas.

Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre del propietario: \_\_\_\_\_

Nombre del animal: \_\_\_\_\_

Especie: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

<b>Categoría</b>	<b>Puntaje</b>
<b>I.- Aprendizaje y Memoria</b> 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 (1.0)	
<b>II.- Área de la orientación: confusión, inconsciencia y desorientación</b> a. Se pierde en lugares familiares ej: es como si no conociera la casa (1.0) b. Se va por la puerta equivocada o lado equivocado (0.5) c. Quedarse mirando con vista perdida (0.5) d. Deambula sin rumbo u objetivo fijo como si estuviera perdido (0.5)	
<b>III.- Relaciones, comportamiento-interacción social</b> 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 problemas de jerarquía social reflejados en agresividad (0.5)	
<b>IV.- Varios: ciclo sueño-vigilia, actividad, irritabilidad y ansiedad</b> a. Inversión ciclo circadiano: duerme más durante día y menos durante noche (0.5) b. Actividad aumentada: deambula, 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)	

(Pérez-Guisado 2007).

### Resultado:

Se considera positiva una categoría cuando la puntuación obtenida dentro de la misma es de al menos un punto.

Por lo tanto según el número de categorías positivas, SDC se clasifica en:

SDC Leve = 1 categoría positiva.

SDC Moderado = 2 categorías positivas.

SDC Grave = 3 categorías positivas.

SDC Muy grave = 4 categorías positivas.

**ANEXO 3. Ficha de examen por tomografía computarizada (TC).****Medición de tamaño ventricular y densidad de corteza cerebral.****Nº de Caso:****Fecha:****Edad:****Peso:****Anestesia:**

Traqueotubo:

Premedicación:

Inducción:

Mantención:

**Tomografía Computarizada:**

Kv:

mA:

Intervalo:

Grosor:

Ventana:

Ancho:

Nivel:

Altura:

Nº de cortes:

Tamaño de imagen:

**a) Medición de ventrículos laterales:**

(Nivel de diencéfalo, caudal a la adhesión intertalámica).

Altura:

Coeficiente: \_\_\_\_\_

Ancho del Hemisferio:

**b) Densidad de corteza cerebral:**

(Nivel de lóbulo frontal de la corteza cerebral. En el último tercio del seno frontal).

Valor:

**ANEXO 4. Características individuales, cuestionario para Síndrome de Déficit Cognitivo (SDC) y mediciones tomográficas en 10 caninos seniles.**

Grupos Etarios	Edad (años)	Sexo	Cuestionario para SDC		Mediciones por TC					
			Diagnóstico	Puntaje	DCC (UH)	AVLD (mm)	AHD (mm)	ADHD (mm)	Índice 1	Índice 2
<b>Grupo 1 1</b>										
Canino 1	7	Macho	Leve	1	33	3	19	30	0.16	0.10
Canino 2	9	Macho	Moderado	2	30	4	20	27	0.20	0.15
Canino 3	8	Hembra	Negativo	0	32	3	19	33	0.16	0.09
Canino 4	8	Macho	Negativo	0	40	3	21	30	0.14	0.10
Canino 5	9	Macho	Leve	1	39	5	23	33	0.22	0.15
<b>Grupo 2</b>										
Canino 6	10	Hembra	Leve	1	40	4	21	27	0.19	0.15
Canino 7	11	Macho	Moderado	2	48	5	22	36	0.23	0.14
Canino 8	12	Hembra	Grave	3	36	5	20	32	0.25	0.16
Canino 9	11	Macho	Moderado	2	47	5	23	34	0.22	0.15
Canino 10	12	Macho	Grave	3	54	5	22	34	0.20	0.15

Grupo 1: Animales de 7 - 9 años de edad; Grupo 2: Animales de 10 - 12 años de edad; SDC: Síndrome de disfunción cognitiva; TC: Tomografía computarizada; AVLD: Altura ventricular lateral derecho; AHD: Ancho del hemisferio derecho; ADHD: Altura dorsoventral del hemisferio derecho; DCC: Densidad de corteza cerebral, medida en Unidades Hounsfield (UH); Índice 1: Índice de Hudson y col, refiere a la altura ventricular lateral derecho / ancho del hemisferio derecho; Índice 2: Índice de Spaulding y Sharp, refiere a la altura ventricular lateral derecho / altura dorsoventral del hemisferio derecho.

## 9. AGRADECIMIENTOS

A mi familia. Papá, mamá y hermana por su cariño, comprensión y apoyo incondicional.

Sergio, gracias por tu amor y por tu compañía en todo momento.

A mis amigos, gracias por todos los buenos momentos durante nuestra inolvidable etapa universitaria.

A mi profesor Dr Marcelo Gómez, gracias por su tiempo, buena disponibilidad y confianza en mí.

Muchas gracias Dra. Claudia Campillo por su voluntad, alegría y conocimientos estadísticos. Dr. Daniel Herzberg por tu disponibilidad y profesionalismo. Dr. Claudio Corvalán por su amistad, apoyo y acertados consejos.