

## Diagnóstico Y Manejo de Patologías Frecuentes en Caninos (*Canis familiaris*) Geriátricos (Revisión)

Llaque-Chávarri, Fabiana<sup>1\*</sup>, Huamán-Dávila, Angélica María<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Semillero en Investigación en Sanidad de Animales de Compañía de la Escuela de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo, Perú.

<sup>2</sup>Escuela de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo, Perú.

\*fllaquec1@upao.edu.pe

### RESUMEN

Actualmente existe una falta de información con respecto al control y manejo de enfermedades en pacientes caninos geriátricos. Esto debido a que, una gran variedad de ellas no tiene un tratamiento definido, siendo crónicas y progresivas, generando una disminución en la calidad de vida del animal. La insuficiencia renal crónica es la patología más común en esta etapa; caracterizada por el deterioro de la funcionalidad renal y diversas complicaciones secundarias. Existen diversos marcadores para su diagnóstico, siendo la dimetilarginina simétrica (SDMA) la más precisa; mientras que, para el tratamiento, se utilizan dietas médicas y probióticos para impedir su avance. Por otro lado, el síndrome de disfunción cognitiva canina (DCC) es una enfermedad subdiagnosticada, debido a la falta de pruebas diagnósticas, por ello, se evaluará en base a las alteraciones de comportamiento presentes causadas por la acumulación de placas de A $\beta$  a nivel cerebral, y la disminución de neurotransmisores. El manejo de esta patología se puede realizar en base a suplementación y dietas que contienen antioxidantes y triglicéridos de cadena media (MTC) y mediante el uso de la selegilina, único fármaco aprobado por la FDA para su uso en la DCC. Por último, con respecto al síndrome de Cushing, esta patología también se encuentra subdiagnosticada, debido a que los signos clínicos presentes se confunden con diversas enfermedades. Su manejo se realizará en base a un control farmacológico, siendo los más utilizados el trilostano o mitotano; o mediante intervenciones quirúrgicas, principalmente la hipofisectomía o suprarrenalectomía, dependiendo del origen de la enfermedad.

### Keywords

Caninos, geriátricos, disfunción cognitiva, enfermedad renal, Cushing

### ABSTRACT

There is a lack of information regarding the control and management of diseases in geriatric canine patients. This is mainly due to the fact that a great variety of them do not have a defined treatment, and are mostly chronic and progressive, decreasing the animal's quality of life. Chronic kidney failure is the most common pathology in the geriatric stage; it is characterized by the deterioration of kidney function, accompanied by various secondary complications. This disease has a variety of markers for its diagnosis, with SDMA being the most precise; in terms of treatment, probiotics and medicated diets can be used to prevent its progress. On the other hand, canine cognitive dysfunction syndrome is considered an underdiagnosed disease, mainly due to the lack of diagnostic tests, therefore its evaluation will be based mostly on changes in behavior, caused by the accumulation of A $\beta$  plaques in the brain, and the decrease in neurotransmitters. It is suggested that the management of this pathology can be carried out based on supplementation and diets that contain antioxidants and MTCs, and also through the use of selegiline, which is the only drug approved so far by the FDA for DCC. Finally, regarding Cushing's syndrome, this pathology is also underdiagnosed, due to the fact that the clinical signs present are often confused with various diseases. Its management will be carried out based on pharmacological control, frequently with trilostane or mitotane; or through surgical interventions, mainly hypophysectomy or adrenalectomy, depending on the origin of the disease.

### Keywords

Canine, geriatric, cognitive dysfunction, renal disease, Cushing's

## Introducción

Dentro de la medicina de animales menores, existen pacientes que requieren una atención más especializada y precisa, entre ellos, los pacientes geriátricos. En estos pacientes existen cambios que se originan dentro de su organismo, y muchas veces pueden estar relacionados a la inmunosenescencia y/o deterioro del cuerpo; sin embargo, estos cambios pueden confundirse con un proceso patológico, por ello, es importante diferenciar entre las alteraciones patológicas y fisiológicas que se presentan en esta etapa. Los pacientes geriátricos son más susceptibles a contraer enfermedades, muchas de ellas sin una signología bien definida, por lo cual los propietarios no sabrán diferenciarlas; solo el 2.5% de caninos geriátricos descritos como “sanos” por sus dueños verdaderamente no presentan una patología (Ülgen et al., 2015). Otra investigación logró realizar un diagnóstico nuevo a un 80% de perros aparentemente “sanos” según sus dueños (Davies, 2012).

En su mayoría, las enfermedades de los pacientes geriátricos se dan de manera crónica y progresiva, y no siempre habrá un tratamiento exacto que se pueda realizar, sino que se basará en la evolución del trastorno y la respuesta del individuo ante el tratamiento brindado. Se debe tener en cuenta que estas enfermedades pueden ser terminales, por lo que se debe buscar mejorar la calidad de vida del paciente. Para esto, es fundamental realizar el diagnóstico lo antes posible. Las enfermedades que se reportan con más frecuencia en pacientes caninos geriátricos son las neoplasias, insuficiencia renal crónica, hepatopatías, enfermedades cardíacas, síndrome de Cushing y enfermedades dentales (Joubert, 2007; Davies, 2012; Davies, 2016).

Por ello, esta revisión tiene como fin investigar las enfermedades que se presentan con más frecuencia, signología clínica que las acompaña, métodos de diagnóstico, y tratamiento o formas de control de la enfermedad.

## Revisión de Literatura

### 1. Síndrome de Disfunción Cognitiva Canina

El síndrome de disfunción cognitiva canina (DCC) consiste en una degeneración neurológica progresiva que se presenta en perros mayores a 8 años y se da principalmente por un deterioro patológico del cerebro (Dewey et al., 2019). Se considera el equivalente del Alzheimer en humanos (Landsberg et al., 2012); la principal similitud es el área cerebral positiva a beta-amiloide ( $A\beta$ ), el cual se ve aumentado tanto en humanos con Alzheimer, como en perros con DCC (Yu et al., 2011). Los péptidos de  $A\beta$  juegan un rol fundamental en la fisiopatología del Alzheimer (Takahashi et al., 2017), por lo tanto, su acumulación en caninos con DCC puede indicar que el desarrollo de ambas enfermedades se da de manera similar.

Se ha reportado también una relación entre bacterias presentes en la enfermedad periodontal, específicamente *Porphyromonas gingivalis* y *Campylobacter rectus*, y la prevalencia de Alzheimer en humanos geriátricos (Beydoun et al., 2020). Otra investigación determinó que los niveles de  $A\beta$  en el líquido cefalorraquídeo se ven afectados por el desbalance de bacterias patógenas y bacterias de la microbiota oral (Kamer et al., 2021). En caninos se sugiere que también podría existir una relación entre la enfermedad periodontal y la DCC (Dewey y Rishniw, 2021); sin embargo, hasta la fecha aún no se han realizado estudios a profundidad.

En geriátricos con DCC, se ha demostrado que la acumulación de A $\beta$  en el cerebro y el daño en la vascularización cerebral son directamente proporcionales (Dewey et al., 2019). Asimismo, el A $\beta$  también puede acumularse en las paredes de los vasos sanguíneos del cerebro, generando una angiopatía amiloide cerebral (Ozawa et al., 2016). La disminución de norepinefrina y dopamina es otro hallazgo común (Badino et al., 2013), lo cual puede conducir a una baja funcionalidad del sistema nervioso autónomo simpático, teniendo como consecuencia un bajo nivel de alerta y un inadecuado mantenimiento de la homeostasis.

Se ha descubierto un incremento en la cantidad de astrocitos y microglías en pacientes con DCC (Ozawa et al., 2016). Estudios realizados en humanos han encontrado que estas células se agrupan alrededor de las placas seniles de A $\beta$  (Serrano-Pozo et al., 2013), lo cual puede sugerir que los astrocitos y microglías intentan degradar las placas seniles.

Por último, existe también la presencia de la proteína tau hiperfosforilada en pacientes con DCC (Schmidt et al., 2015), la cual se asocia con la disfunción cognitiva y problemas del comportamiento (Yu et al., 2011), probablemente se deba a que la proteína tau, al estar en forma anormal, no puede cumplir su función de estabilizar los microtúbulos en los axones de las neuronas y, por consiguiente, no se dará la polarización adecuadamente (Mandelkow y Mandelkow, 2017).

### 1.1. Signos y Comportamiento

Los signos que se presentan en caninos con DCC se deben en su mayoría a su incapacidad de responder a los elementos presentes en su entorno, estímulos visuales y auditivos (Dewey et al., 2019). Estas alteraciones suelen presentarse de manera más frecuente y severa conforme la edad del animal va progresando (Schütt et al., 2015).

Esta patología se identifica principalmente a través de los cambios en el comportamiento reportados (Tabla 1). Asimismo, se ha reportado ciertos cambios físicos como temblores, balanceo, caídas e inclinación de la cabeza (Ozawa et al., 2019). Estos signos físicos podrían deberse a la disminución de dopamina (Badino et al., 2013), la cual también se presenta en la enfermedad de Parkinson en humanos, causando principalmente la descoordinación de movimientos (Wong et al., 2019). Estos datos indican que posiblemente se puedan presentar signos físicos en la DCC, lo cual ayudaría a identificar este síndrome con más eficiencia; sin embargo, se requiere más investigaciones sobre este tema.

**Tabla 1.** Signos reportados en el comportamiento de caninos geriátricos con DCC.

Signos	Referencia
Incontinencia urinaria y/o fecal	Dewey et al., 2019
Desorientación en áreas conocidas	
Vocalización excesiva	
Inactividad	
Alteraciones en el ciclo sueño-vigilia	Landsberg et al., 2012
Agresividad	
Ansiedad	

Marcha circular

Irritabilidad

Falta de respuesta a órdenes

Aumento/disminución del apetito

Alfredo et al., 2020

## 1.2. Diagnóstico

La única manera de dar el diagnóstico definitivo es mediante un estudio neuropatológico del cerebro post-mortem (Svicero et al., 2017), siendo el indicador principal de la enfermedad, la presencia de placas seniles en estudios histopatológicos (Landsberg et al., 2012). Debido a esto, es importante reconocer los signos mencionados anteriormente, ya que será la única manera disponible de identificar la enfermedad lo más pronto posible.

Una resonancia magnética del cerebro puede ser útil para realizar un posible diagnóstico, debido a que algunos caninos con DCC presentan una reducción de la adhesión intertalámica (Dewey et al., 2019); sin embargo, no siempre será factible, ya que los pacientes geriátricos pueden presentar alguna patología que dificulte la administración de anestesia. De igual manera, se sugiere que las alteraciones en la microbiota gastrointestinal pueden estar relacionadas con el DCC, debido a que los caninos con capacidad cognitiva disminuida suelen tener un mayor aumento de la presencia de actinobacteria (Kubinyi et al., 2020); sin embargo, aún se requieren mayores investigaciones acerca del tema.

## 1.3. Tratamiento

No existe un tratamiento exacto, por esto, el tratamiento debe tener como fin disminuir los signos y desacelerar el avance de la enfermedad (Yu et al., 2011).

El cerebro presentará una capacidad disminuida para utilizar glucosa, por lo cual, se puede proporcionar una dieta rica en triglicéridos de cadena media (MTC) para que puedan tener una fuente alterna de energía; los MTCs también intervienen en la actividad mitocondrial del cerebro y ayudan a disminuir el A $\beta$  (Dewey et al., 2019). Se ha demostrado una mejor función cognitiva en perros geriátricos luego de administrar una dieta rica en MTCs durante 90 y 240 días respectivamente (Pan, 2011; Pan et al., 2018). También se busca adicionar suplementos que sean ricos en antioxidantes, para disminuir los efectos tóxicos de los radicales libres (Landsberg et al., 2011). La administración de antioxidantes junto con MTCs a largo plazo mejora la función cognitiva en perros geriátricos (Manteca, 2011).

Con respecto a los fármacos, el primero en ser aprobado por la FDA para su uso en la DCC fue la selegilina, un inhibidor irreversible de la monoaminoxidasa (Alfredo et al., 2020). Las monoaminoxidasas son enzimas que catalizan la desaminación de monoaminas y la degradación de neurotransmisores monoamina (Duarte et al., 2020), entre ellos, la dopamina y noradrenalina; por lo cual, la selegilina puede ayudar a revertir la disminución de dopamina y noradrenalina. De igual manera, este medicamento desempeña una función neuroprotectora al reducir la producción de radicales libres (Landsberg et al., 2012).

## 2. Insuficiencia Renal Crónica

La insuficiencia renal crónica (IRC) consiste en la discapacidad funcional y/o morfológica de uno o ambos riñones durante un período mayor a 3 meses (Bartges, 2012). Esta enfermedad es la que se presenta con mayor frecuencia en pacientes caninos geriátricos (Das et al., 2017), y se caracteriza principalmente por la disminución de la filtración glomerular (Ribeiro et al., 2020), lo cual afecta la capacidad de eliminar desechos del riñón de manera irreversible.

En los pacientes geriátricos existen lesiones que se generan de manera habitual en el riñón, entre ellos, la glomeruloesclerosis, fibrosis intersticial y atrofia de los túbulos renales (Cianciolo, 2015). Estos factores presentes podrían aumentar la susceptibilidad del paciente a sufrir de una insuficiencia renal crónica conforme progresa la edad.

Uno de los hallazgos frecuentes en pacientes con IRC es la anemia no regenerativa (Polzin, 2011); esto podría deberse a la disminución de la producción de eritropoyetina por parte del riñón, generando así un descenso en el proceso de eritropoyesis por la falta de esta hormona.

En la Tabla 2 se observan los estadios de la insuficiencia renal crónica, planteados por International Renal Interest Society (IRIS), en base a pruebas de creatinina y la prueba de dimetilarginina simétrica (SDMA).

**Tabla 2.** Estadios de la insuficiencia renal crónica en caninos.

Estadio	Creatinina (mg/dL)	SDMA (µg/dL)	Descripción	Referencia
1	<1.4	<18	Creatinina ligeramente aumentada o normal, acompañada por un incremento del SDMA. Puede presentarse algún signo clínico o ser asintomático. No existe azotemia y puede ser subclínico.	Bartges, 2012; Torres et al., 2017; IRIS, 2019.
2	1.4 – 2.8	18 – 35	Creatinina y SDMA elevados. Signos clínicos ligeros. Azotemia leve.	IRIS, 2019; Sargent et al., 2020.
3	2.9 – 5.0	36 – 54	Azotemia renal moderada. La presencia y gravedad de signos clínicos ayuda a diferenciar entre el comienzo del tercer estadio o un posible inicio del cuarto estadio. Incrementa la urea y fósforo.	IRIS, 2019; Kim et al., 2020.
4	>5.0	>54	Signos clínicos graves, azotemia severa y síndrome urémico. Alto incremento de fósforo, se presenta la polidipsia y poliuria. Pronóstico grave.	IRIS, 2019; Torres et al., 2017; Alfonso et al., 2020.

## 2.1. Signos Clínicos

Los signos clínicos frecuentes son la anorexia, disminución de la masa muscular, polidipsia, poliuria, vómitos, halitosis y úlceras bucales (Bartges, 2012). También se reporta la opacidad del pelaje, fiebre, incontinencia urinaria, pérdida de apetito, diarrea, deshidratación, polaquiuria y disuria (Das et al., 2017; Lamoureux et al., 2018). Los signos como la polidipsia, poliuria y deshidratación se pueden deber principalmente a la inhabilidad renal de regular el equilibrio hídrico; por otro lado, la fiebre podría indicar una infección bacteriana, la cual también es frecuente en pacientes con IRC, siendo las más comunes la *Escherichia coli* y *Staphylococcus sp.* (Lamoureux et al., 2018).

En cuanto a los signos gastrointestinales que se presentan, estos suelen darse de manera más frecuente cuando el paciente se encuentra en el estadio 3 o 4 (Polzin, 2011). Son causados en su mayoría por la uremia, la cual se presenta cuando los riñones ya están en su etapa final (Cianciolo et al., 2015). Asimismo, también puede causar una disminución del tiempo de vida de los eritrocitos y una hemorragia gastrointestinal oculta (Geraldles et al., 2019). Debido a esto, la aparición de la uremia podría agravar la anemia que se presenta por la disminución de eritropoyetina.

El signo más común es la presencia de vómitos (50%), seguido por la polidipsia y poliuria (43.9%), y luego la disminución del apetito (39.5%) (O'Neill et al., 2013). Con respecto a los signos como los vómitos, disminución del apetito y halitosis, podrían deberse a una posible uremia, lo cual indicaría que el paciente ya sobrepasó los primeros dos estadios. En cuanto a la polidipsia y poliuria, las nefronas de los pacientes con IRC pierden la capacidad de formar la orina concentrada (Bartges, 2012), es por esto que, al estar más diluida, la orina se eliminará en exceso y a causa de esto, se generará una polidipsia.

## 2.2. Diagnóstico

La IRC se caracteriza no solamente por la pérdida funcional, sino también por la estructural (Polzin, 2011); debido a esto, tendrá un diagnóstico basado principalmente en las concentraciones de creatinina y SDMA, y también en las alteraciones morfológicas presentes (Kim et al., 2020). Asimismo, se suele utilizar el nivel de urea como complemento para el diagnóstico (O'Neill et al., 2013; Dahlem et al., 2017).

El biomarcador más utilizado a nivel mundial para diagnosticar la insuficiencia renal crónica es la creatinina (Ribeiro et al., 2020). Los valores obtenidos ayudan a realizar un diagnóstico más preciso y diferenciar entre los 4 estadios posibles; siendo un valor mayor a 1,4 mg/dL un indicador de la IRC (IRIS, 2019). Asimismo, se recomienda obtener un valor aumentado en mínimo dos ocasiones diferentes, previo ayuno en el paciente, antes de confirmar el diagnóstico (O'Neill et al., 2013). Sin embargo; existe factores que alteran la concentración de creatinina, ya que en aproximadamente el 25% de perros de raza pequeña, se ha comprobado que puede existir un daño glomerular grave sin tener alteraciones en los niveles de creatinina (Cianciolo et al., 2015); esto podría deberse a que el nivel de creatinina se ve influenciado por la cantidad de masa muscular (Hall et al., 2015), por lo cual el tamaño del paciente será un criterio importante a tener en cuenta al interpretar los resultados obtenidos de creatinina.

Por otro lado, en cuanto a los cambios en la morfología del riñón, los más frecuentes son las alteraciones degenerativas (Kim et al., 2020). Dentro de estos cambios se encuentra la atrofia renal, pérdida de la diferenciación cortico-medular, aumento de la ecogenicidad (nefritis), dilatación de la pelvis renal (hidronefrosis), renomegalia, cálculos renales y, por último, la presencia de quistes (Polzin, 2011).

La dimetilarginina simétrica es un marcador relativamente nuevo que se utiliza para el diagnóstico de IRC y se excreta en su mayoría por el riñón (Dahlem et al., 2017). Se suele interpretar en conjunto con la creatinina, y se considera elevado cuando sobrepasa los 18  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (IRIS, 2019). Un factor importante en cuanto a la SDMA radica en su capacidad de poder detectar la enfermedad renal en un promedio de 9.8 meses antes de que los niveles de creatinina se vean aumentados (Hall et al., 2016), por lo cual podría ser fundamental en el diagnóstico de IRC en caninos geriátricos, ya que se busca detectar la enfermedad lo más pronto posible.

Por otro lado, la SDMA no se ve influenciada por factores extrarrenales, a diferencia de la creatinina, lo cual hace que sea un indicador más preciso para la enfermedad renal (Hall et al., 2015); sin embargo, no solo se ve aumentada en casos de IRC, sino también cuando se presenta la insuficiencia renal aguda (Dahlem et al., 2017), por consiguiente, se debe tomar en cuenta las posibles alteraciones en la morfología y en los valores de creatinina, junto a los signos clínicos presentes, para poder diferenciar adecuadamente si se trata de IRC o insuficiencia renal aguda.

### **2.3. Tratamiento**

El tratamiento de la IRC radica en detener la evolución de la enfermedad y disminuir los signos clínicos presentes, ya que es una enfermedad irreversible (Bartges, 2012). Una vez iniciado el tratamiento, se debe realizar controles de manera periódica, con un intervalo de 4 a 6 meses en pacientes que se encuentran en el primer o segundo estadio, y de 3 a 4 meses en los pacientes ubicados en los últimos dos estadios (Polzin, 2011).

El manejo nutricional mediante el uso de dietas elaboradas por un nutricionista, o fabricadas específicamente para caninos con IRC tiene un mayor impacto positivo cuando el paciente se encuentra en el estadio 3 o 4 (Polzin, 2011; Polzin, 2013). Estas dietas en su mayoría consisten en una reducción de proteínas, sodio y fósforo; y un aumento de vitamina B y fibra, acompañado por suplementos de omega-3 y la adición de antioxidantes (Bartges, 2012). Asimismo, el uso de estas dietas ha demostrado aumentar el tiempo y calidad de vida en pacientes ubicados en el segundo, tercer o cuarto estadio (Bartges, 2012). Por el contrario, existe escasez de estudios relacionados a la implementación de dietas medicadas en pacientes que se encuentran en el primer estadio; sin embargo, el manejo nutricional en estos pacientes logra conseguir una reducción de los niveles de urea, creatinina y SDMA después de 3 meses del inicio de la dieta (Hall et al., 2017); esta investigación demuestra que la implementación temprana de una dieta en el paciente podría ser beneficiosa a largo plazo y retardar el avance de la enfermedad.

Por otro lado, a pesar de la cantidad de dietas renales balanceadas disponibles en el mercado, existen muchos propietarios que no optan por estas y deciden proporcionar una dieta casera

(Larsen et al., 2012). Sin embargo, el 95% de dietas caseras, encontradas vía internet o elaboradas previamente por un veterinario, no cumplen con los requerimientos mínimos de los pacientes, pudiendo llegar a diferir en un 62.1% de los valores recomendados, e incluso el 6,5% de dietas contienen alimentos tóxicos para los caninos (Larsen et al., 2012). Otra investigación reporta que el 100% de dietas renales analizadas resultaron ser inadecuadas para los pacientes que padecen IRC, siendo los hallazgos principales la deficiencia de proteína, vitaminas y minerales (Stockman et al., 2013).

La implementación de probióticos como el Azodyl se fundamenta en su contenido de bacterias que metabolizan la urea (Bartges, 2012). Asimismo, está comprobado que el Azodyl logra mejorar el peso corporal, disminuir el letargo y consigue una mejora en los niveles de urea y creatinina (Sugimoto et al., 2020). No obstante, existe controversia en cuanto al uso de este probiótico, ya que se sospecha que, al hidrolizarse la urea, podría generar una inflamación en el tracto gastrointestinal (Koppe et al., 2015). Otro factor a tomar en cuenta es la administración correcta del medicamento, debido a que muchas veces los dueños no proporcionan la cápsula entera al animal, sino mezclada con su alimento en forma de polvo, lo cual hace que pierda su capacidad de controlar los niveles de urea y creatinina (Rishniw y Wynn, 2011).

Con respecto a la hemodiálisis, esta terapia tiene tres objetivos principales, prevenir y/o tratar las complicaciones causadas por la IRC, manejar la comorbilidad y frenar la pérdida continua de la función renal (Polzin, 2011). La hemodiálisis puede ser de manera intermitente, consistiendo en sesiones cortas de dos a tres veces semanales con una duración de máximo 6 horas (Bloom y Labato, 2011); o de manera continua, pero este método es más común para el tratamiento de insuficiencia renal aguda y no se suele utilizar para la IRC (Han et al., 2015).

Los pacientes que tienen una creatinina de 5 a 8 deben recibir la hemodiálisis intermitente dos veces a la semana, mientras que los pacientes que tienen la creatinina mayor a 8 deberán ser sometidos a la hemodiálisis 3 veces a la semana (Cowgill, 2011). En cuanto a pacientes que se encuentran en el tercer estadio, se reporta que la hemodiálisis logra disminuir los niveles de urea, creatinina y fósforo; sin embargo, no afecta al tiempo de vida del paciente (Melchert et al., 2017). Existen riesgos hematológicos y bioquímicos causados por la hemodiálisis (Gerald et al., 2019), entre ellos, la presencia de arritmias y desequilibrio de los electrolitos (Alfonso et al., 2020), por lo cual se requiere un monitoreo constante.

Por último, se debe tratar las complicaciones secundarias a la IRC. Para la deshidratación se recomienda la administración de NaCl al 0.9% y en algunos casos dextrosa al 5% de manera intravenosa o subcutánea (Langston, 2016). Asimismo, se debe manejar también los signos gastrointestinales, como las náuseas y vómitos, con el uso de medicamentos antieméticos como la metoclopramida y ondansetrón, y protectores gástricos como la ranitidina (Polzin, 2011). Para la anemia se suele utilizar fármacos como la darbepoetina, los cuales son útiles para estimular la eritropoyesis (Flocchi et al., 2017).

### **3. Síndrome de Cushing**

También conocido como hiperadrenocorticismismo, el síndrome de Cushing se caracteriza por la signología clínica causada por un exceso de glucocorticoides en la circulación, lo cual

ocasiona alteraciones físicas y bioquímicas que tienen un impacto negativo en la condición de vida del paciente (Karić et al., 2021). En la medicina veterinaria también se suele emplear el término hipercortisolismo (Gilor y Graves, 2011).

Es una de las enfermedades más frecuentes en pacientes geriátricos, que ocurre cuando la glándula adrenal aumenta la producción de cortisol (Metzgar y Rebar, 2012). Constituye un aproximado del 17% de enfermedades diagnosticadas en pacientes caninos geriátricos (Joubert, 2007); sin embargo, es una enfermedad compleja que en ocasiones se confunde con problemas dermatológicos (Boghian, 2020), por lo que se podría sospechar que es una enfermedad infradiagnosticada.

Esta patología endocrina se relaciona a una secreción excesiva de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) debido a un tumor funcional en la hipófisis (Carotenuto et al., 2019), por una neoplasia en la glándula adrenal o de manera iatrogénica debido al uso abundante o inadecuado de glucocorticoides (Ramos et al., 2016).

Existen comorbilidades que se asocian al síndrome de Cushing, entre ellas, infecciones urinarias, hipertensión, diabetes mellitus y urolitiasis (Hoffman et al., 2018). Asimismo, se encontraron pacientes con problemas hepáticos, neurológicos y gastrointestinales (Woolcock et al., 2016).

### **3.1. Signos Clínicos**

Las alteraciones dermatológicas son uno de los principales signos clínicos que se suelen presentar en el síndrome de Cushing, y se estima que el 2% de casos de dermatopatías se generan debido a esta enfermedad (Boghian, 2020). Por otro lado, la calcinosis cutánea, caracterizada por la formación de depósitos de calcio en la dermis y epidermis (Netsch, 2018), es otro hallazgo frecuente que se debe al aumento de glucocorticoides en el torrente sanguíneo (Doerr et al., 2013). También se pueden observar cuadros clínicos en los cuales el único signo presente en el paciente son las alteraciones dermatológicas, tales como alopecia, pioderma, hiperpigmentación y piel delgada y/o débil (Zur y White, 2011).

La polidipsia y poliuria se reportan en un 90% de casos, mientras que la polifagia, en un 70% (Bennaim et al., 2019). La poliuria y polidipsia se deben a una interferencia causada por el aumento de glucocorticoides con la acción de la vasopresina, conocida como la hormona antidiurética, en los riñones (Galac, 2015). Por otra parte, la polifagia se suele presentar de manera inconstante en los pacientes (Boghian, 2020).

Un investigación determinó que los signos más reportados fueron la polidipsia, poliuria y abdomen péndulo con un 70,1%, 58,8% y 49,5%, respectivamente; mientras que la alopecia, polifagia y piel delgada se presentaron en un 29,7%, 24,6% y 24,1%, respectivamente (Schofield et al., 2020). Debido a que los signos más comunes (polidipsia y poliuria) tienen diferentes etiologías, se debe tener en cuenta los posibles diagnósticos diferenciales, tales como los problemas renales, diabetes o piometra en hembras.

### **3.2. Diagnóstico**

El diagnóstico del síndrome de Cushing se basa principalmente en dos particularidades de esta enfermedad. En primer lugar, en la sobreproducción de cortisol por parte de la glándula

adrenal; y, por otro lado, el desequilibrio presente en la retroalimentación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal ante la exposición a glucocorticoides (Kooistra y Galac, 2012).

Los hallazgos hematológicos son útiles para realizar un diagnóstico presuntivo, con frecuencia se presenta un leucograma de estrés, caracterizado por linfopenia, neutrofilia, eosinopenia y una ligera monocitosis (Metzgar y Rebar, 2012). Asimismo, se suele presenciar una hiperglicemia e hipercolesterolemia a causa del incremento de los niveles de cortisol (Boghian, 2020). De igual manera, las enzimas hepáticas se encuentran incrementadas, principalmente la alanina aminotransferasa y gamma glutamil transferasa, debido al exceso de cortisol que genera una congestión e inflamación a nivel de hígado (Metzgar y Rebar, 2012; Boghian, 2020). Por último, la fosfatasa alcalina se observa elevada en el 90% de caninos con síndrome de Cushing (Gilor y Graves, 2011); sin embargo, esta enzima puede elevarse por diversos factores, como la presencia de una neoplasia, enfermedad renal o por la edad avanzada, por lo que es ideal tener en cuenta los posibles diagnósticos diferenciales.

La primera prueba que se utiliza como descarte, es la determinación de la relación cortisol/creatinina en orina, la cual se debe realizar diariamente durante aproximadamente 10 días. Este análisis no toma mucho tiempo, no es invasivo y tiene una alta sensibilidad, siendo de suma utilidad, ya que, si los valores se encuentran dentro del rango normal, se puede descartar el síndrome de Cushing como un posible diagnóstico (Gilor y Graves, 2011; Kooistra y Galac, 2012).

Por otro lado, se realizan otras pruebas como la estimulación con ACTH. Esta consiste en proporcionar una dosis elevada de dicha hormona para estimular la liberación de cortisol de las glándulas adrenales, y posteriormente medir los niveles de cortisol en sangre, ya que los caninos con Cushing tendrán un valor muy incrementado a comparación de los pacientes sanos (Sieber-Rucksuhl et al., 2015). Esta prueba es especialmente útil para diagnosticar el Cushing iatrogénico, puesto que las glándulas suprarrenales habrán disminuido su capacidad de secretar cortisol (Gilor y Graves, 2011).

Por último, existe la prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona. Consiste en administrar este fármaco al paciente, con el objetivo de suprimir la secreción de la hormona adrenocorticotropa de la hipófisis y tener, por consiguiente, una reducción en el nivel de cortisol en la circulación sanguínea; por otro lado, si el Cushing no es dependiente de la hipófisis, sino causado por un tumor adrenal, los valores de cortisol de igual manera se encontrarán elevados, a pesar de que sí se dé la supresión a nivel hipofisaria (Gilor y Graves, 2011). Esta prueba sirve principalmente para poder diferenciar si el Cushing es causado por un adenoma hipofisario o por un tumor en la glándula suprarrenal, siendo más sensible ante la neoplasia presente en la hipófisis (Bennaim et al., 2018).

### **3.3. Tratamiento**

El trilostano es un medicamento de uso veterinario y es el más utilizado para el tratamiento del síndrome de Cushing (Sanders et al., 2018). Este fármaco es un supresor adrenocortical que es útil para manejar los signos clínicos del hipercortisolismo causado por un tumor hipofisario; sin embargo, solamente sirve como tratamiento paliativo, ya que no afecta al tumor en sí (Galac, 2015).

Asimismo, el tratamiento a base de trilostano ha demostrado ser más eficiente en cuanto a la mejora reportada en la calidad de vida del canino, a comparación de aquellos caninos tratados con otros fármacos o con pacientes que no reciben un tratamiento específico para el Cushing (Schofield et al., 2019). De igual manera, se ha demostrado que el trilostano no solo influye en la calidad de vida, sino también en el tiempo, debido a que los caninos que reciben este tratamiento tienen un tiempo de vida más amplio que aquellos que no reciben ningún tratamiento (Nagata et al., 2016).

El mitotano también se emplea dentro del tratamiento farmacológico, ya que tiene un efecto citotóxico sobre la corteza suprarrenal, atrofiando la glándula adrenal (Sanders et al., 2018). Los efectos secundarios más frecuentes son la anorexia, vómitos, diarrea, ataxia y debilidad generalizada (Çolakoğlu et al., 2015). A causa de esto y del difícil manejo de este fármaco, se prefiere utilizar al trilostano como primera opción (Sanders et al., 2018).

Por otro lado, existe también el tratamiento quirúrgico, ya sea una hipofisectomía o suprarrenalectomía, dependiendo de la ubicación de la neoplasia (Sanders et al., 2018); sin embargo, ambas intervenciones son de alto riesgo, por ello, es preferible optar por un tratamiento farmacológico.

La hipofisectomía se realiza cuando existe un adenoma en la hipófisis que aumenta la secreción de ACTH, siendo necesario extirpar dicha glándula. Existen complicaciones durante esta cirugía, por lo que será necesario que esté supervisada por diversos especialistas, entre ellos, los neurocirujanos, endocrinólogos y radiólogos (Galac, 2015); por otro lado, se requiere un tratamiento hormonal de por vida después de esta intervención. No obstante, a pesar de la complejidad de la cirugía, suele tener un alto nivel de éxito para el tratamiento del síndrome de Cushing, alcanzando un 91% de supervivencia a la cirugía, y el 92% de aquellos pacientes sobrevivientes logran la remisión (Van et al., 2016).

La extirpación de la glándula adrenal, denominada suprarrenalectomía, se realiza cuando existe una neoplasia a nivel de esta glándula, aumentando la producción de cortisol. Esta cirugía elimina el tumor y los signos clínicos presentes, asimismo, no requiere de un control con medicamentos durante el resto de la vida del paciente (Galac, 2015). Tiene una mortalidad perioperatoria de 5,7% y entre las complicaciones post-quirúrgicas se encuentran el fallo renal, neumonía y pancreatitis (Lang et al., 2011; Galac, 2015).

### **Conclusión**

Los caninos en la etapa de la geriatría presentan con frecuencia enfermedades crónicas, progresivas y terminales, siendo de suma importancia poder identificarlas con rapidez para lograr un manejo adecuado de la patología. En el caso del síndrome de disfunción cognitiva canina, puesto que la única forma de realizar el diagnóstico es post-mortem, será necesario tener en cuenta otros factores para identificar esta enfermedad, tales como los cambios de comportamiento o los posibles signos físicos que pueda presentar el paciente. Por otro lado, existen ciertos signos que se presentan de manera frecuente, pero tienen diversos diagnósticos diferentes, tales como la polidipsia y poliuria, que se dan tanto en casos de síndrome de Cushing, y también en la insuficiencia renal crónica; siendo necesario realizar las pruebas adecuadas para poder descartar ciertas enfermedades.

En el caso del síndrome de Cushing, existe maneras de tratar o controlar esta enfermedad, ya sea mediante el uso de fármacos o mediante intervención quirúrgica. Sin embargo, otras patologías como la insuficiencia renal crónica, la cual es la enfermedad más común en canes geriátricos, tienen un pronóstico más grave, y el objetivo será retardar el avance de la enfermedad y brindar calidad de vida al paciente. Por otro lado, el síndrome de disfunción cognitiva tampoco tiene un tratamiento bien definido; sin embargo, el uso de ciertos suplementos o dietas, a base de antioxidantes y MTCs ha demostrado reducir los signos asociados a la disminución de la capacidad cognitivo, pero existe un déficit de información sobre el tema.

Es necesario realizar más investigaciones respecto a las patologías frecuentes en caninos geriátricos, puesto que existe una necesidad de implementar tratamientos capaces de controlar el desarrollo de algunos procesos patológicos; además, se puede evidenciar también la falta de métodos de diagnósticos oportunos para ciertas enfermedades.

### Referencias

- [1] Alfonso, A., Le, A., Gerald, S., Guimarães-Okamoto, P., Tsunemi, M., Santana, D., Ribeiro, V., Melchert, A., Chiacchio, S., Lourenço, M. (2020). Heart Rate Variability and Electrocardiographic Parameters Predictive of Arrhythmias in Dogs with Stage IV Chronic Kidney Disease Undergoing Intermittent Haemodialysis. *Animals*. 10(10):1829.
- [2] Alfredo, A., Ferrarin, D., Brito, R., Faria, J., Verardi, A., Mueller, E. (2020). Avaliação de um suplemento para animais idosos no tratamento de cães com sinais clínicos sugestivos da Síndrome da Disfunção Cognitiva Canina. *Medicina Veterinária (UFRPE)*. 14(2):85-91.
- [3] Badino, P., Odore, R., Bergamasco, L., Barbero, R., Osella, M., D'Angelo, A., Re, G., Giarardi, C. (2013). Concentrations of platelet  $\alpha_2$ -adrenoceptors, lymphocyte muscarinic receptors, and blood monoamines in dogs (*Canis familiaris*) affected by canine cognitive dysfunction syndrome. *Journal of Veterinary Behavior*. 8(3):146-153.
- [4] Bartges, J. (2012). Chronic Kidney Disease in Dogs and Cats. *Vet. Clin. Small Anim.* (4):669-692.
- [5] Bennaim, M., Centola, S., Ramsey, I., Seth, M. (2019). Clinical and Clinicopathological Features in Dogs with Uncomplicated Spontaneous Hyperadrenocorticism Diagnosed in Primary Care Practice (2013-2014). *JAAHA*. 55(4):178-186.
- [6] Bennaim, M., Shiel, R., Forde, C., Mooney, C. (2018). Evaluation of individual low-dose dexamethasone suppression test patterns in naturally occurring hyperadrenocorticism in dogs. *J Vet Intern Med*. 32(3):967-977.
- [7] Beydoun, M., Beydoun, H., Hossain, S., El-Hajj, Z., Weiss, J., Zonderman, A. (2020). Clinical and Bacterial Markers of Periodontitis and Their Association with Incident All-Cause and Alzheimer's Disease Dementia in a Large National Survey. *Journal of Alzheimer's Disease*. 75(1):157-172.

- [8] Bloom, C., Labato, M. (2011). Intermittent Hemodialysis for Small Animals. *Vet Clin Small Anim.* 41(1):115-133.
- [9] Boghian, V. (2020). Clinical Biochemistry of Cushing Syndrome in Dogs. *Rev. Chim.* 71(3):320-324.
- [10] Carotenuto, G., Malerba, E., Dolfini, C., Brugnoli, F., Giannuzzi, P., Semprini, G., Tosolini, P., Fracassi, F. (2019). Cushing's syndrome—an epidemiological study based on a canine population of 21,281 dogs. *Open Veterinary Journal.* 9(1):27-32.
- [11] Cianciolo, R., Benali, S., Aresu, L. (2015). Aging in the Canine Kidney. *Veterinary Pathology.* 53(2):299-308.
- [12] Çolakoğlu, E., Haydardedeoğlu, A., Alihosseini, A., Kurtdede, A. (2015). Mitotane-Induced Hypoadrenocorticism in a Dog with Hyperadrenocorticism. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.* 21(1):135-137.
- [13] Cowgill, L. (2011). Urea Kinetics and Intermittent Dialysis Prescription in Small Animals. *Vet Clin Small Anim.* 41(1):193-225.
- [14] Dahlem, D., Neiger, R., Schweighauser, A., Francey, T., Yerramilli, M., Obare, E., Steinbach, S. (2017). Plasma Symmetric Dimethylarginine Concentration in Dogs with Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med.* 31(3):799-804.
- [15] Das, M., Patra, R., Senapati, S., Rath, P. (2017). Haemato-Biochemical Alterations in the Geriatric Dogs with Chronic Kidney Disease. *Indian Vet. J.* 94(07):21-23.
- [16] Davies, M. (2012). Geriatric screening in first opinion practice – results from 45 dogs. *Journal of Small Animal Practice.* 53(9):507-513.
- [17] Davies, M. (2016). Focusing on geriatric pets. *In Practice.* 38(1):39-42.
- [18] Dewey, C., Davies, E., Xie, H., Wakshlad, J. (2019). Canine Cognitive Dysfunction Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Vet Clin Small Anim.* 49(3):477-499.
- [19] Dewey, C., Rishniw, M. (2021). Periodontal disease is associated with cognitive dysfunction in aging dogs: A blinded prospective comparison of visual periodontal and cognitive questionnaire scores. *Open Veterinary Journal.* 11(2):210-216.
- [20] Doerr, Outerbridge, C., White, S., Kass, P., Shiraki, R., Lam, A., Affolter, V. (2013). Calcinosis cutis in dogs: histopathological and clinical analysis of 46 cases. *Vet Dermatol.* 24(3):355-363.
- [21] Duarte, P., Cuadrado, A., León, R. (2020). Monoamine Oxidase Inhibitors: From Classic to New Clinical Approaches. *Handbook of Experimental Pharmacology.* 264:229-259.
- [22] Fiocchi, E., Cowgill, L., Brown, D., Markovich, J., Tucker, S., Labato, M., Callan, M. (2017). The Use of Darbepoetin to Stimulate Erythropoiesis in the Treatment of Anemia of Chronic Kidney Disease in Dogs. *J Vet Intern Med.* 31(2):476-485.
- [23] Galac, S. (2015). Selecting the Best Treatment Option for a Dog with Cushing's Syndrome. *Acta Veterinaria-Beograd.* 65(1):1-19.
- [24] Geraldés, S., Sueur, A., Sant'Ana, P., Azevedo, M., Takahira, R., Melchert, A., Lourenço, M., Mamprim, M., Guimarães-Okamoto, P. (2019). The effect of

- intermittent hemodialysis on the hematological and serum biochemistry profile in dogs with chronic kidney disease. *Topics in Companion Animal Medicine*. 38:100389.
- [25] Gilor, C., Graves, T. (2011). Interpretation of Laboratory Tests for Canine Cushing's Syndrome. *Topics in Companion Animal Medicine*. 26(2):98-108.
- [26] Hall, J., Fritsch, D., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Jewell, D. (2017). A longitudinal study on the acceptance and effects of a therapeutic renal food in pet dogs with IRIS-Stage 1 chronic kidney disease. *J Anim Physiol Anim Nutr*. 102(1):297-307.
- [27] Hall, J., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Almes, K., Jewell, D. (2016). Serum Concentrations of Symmetric Dimethylarginine and Creatinine in Dogs with Naturally Occurring Chronic Kidney Disease. *J. Vet. Intern. Med.* 30(3):794-802.
- [28] Hall, J., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Melendez, L., Jewell, D. (2015). Relationship between lean body mass and serum renal biomarkers in healthy dogs. *J Vet Intern Med*. 29(3):808-814.
- [29] Han, S., Kim, J., Lee, J., Seo, K., Song, W., Ryu, M., Hwang, C., Youn, H. (2015). Renal Replacement Therapy of Chronic Kidney Disease with Uncontrolled Azotemia in Six Dogs. *J Vet Clin*. 32(5):440-444.
- [30] Hoffman, J., Lourenço, B., Promislow, D., Creevy, K. (2018). Canine hyperadrenocorticism associations with signalment, selected comorbidities and mortality within North American veterinary teaching hospitals. *JSAP*. 59(11):681-690.
- [31] International Renal Interest Society. (2019). IRIS Staging of CKD (modified 2019). [En línea]: International Renal Interest Society, (<http://www.iris-kidney.com/guidelines/staging.html>, 03 Jun. 2021).
- [32] Joubert, K. (2007). Pre-anaesthetic screening of geriatric dogs. *Jl. S. Afr. Vet. Ass.* 78(1): 31–35.
- [33] Kamer, A., Pushalkar, S., Gulivindala, D., Butler, T., Li, Y., Chowdary, K., Glodzik, L., Ballman, K., Corby, P., Blennow, K., Zetterberg, H., Saxena, D., Leon, M. (2021). Periodontal dysbiosis associates with reduced CSF A $\beta$ 42 in cognitively normal elderly. *Alzheimer's Dement*. 13(1):e12172.
- [34] Karić, E., Hodžić, A., Zahirović, A., Hrković-Porobija, A., Ohran, H. (2021). Biochemical and haematological parameters in dogs with Cushing's syndrome. *Veterinarska Stanica*. 52(4):413-419.
- [35] Kim, J., Lee, C. Kim, H. (2020). Biomarkers for chronic kidney disease in dogs: a comparison study. *J. Vet. Med. Sci*. 82(8):1130-1137.
- [36] Kooistra, H., Galac, S. (2012). Recent Advances in the Diagnosis of Cushing's Syndrome in Dogs. *Topics in Companion Animal Medicine*. 27(1):21-24.
- [37] Koppe, L., Mafra, D., Fouque, D. (2015). Probiotics and chronic kidney disease. *Kidney International*. 88(5):958-966.
- [38] Kubinyi, E., Bel, S., Sándor, S., Szabó, A., Felföldi, T. (2020). Gut Microbiome Composition is Associated with Age and Memory Performance in Pet Dogs. *Animals*. 10(9):1488-1498.

- [39] Lamoureux, A., Da, F., Cappelle, J., Boulouis, H., Benchekroun, G., Cadoré, J., Krafft, E., Maurey, C. (2018). Frequency of bacteriuria in dogs with chronic kidney disease: A retrospective study of 201 cases. *J Vet Intern Med.* 33(3):640-647.
- [40] Landsberg, G., Deporter, T., Araujo, J. (2011). Clinical Signs and Management of Anxiety, Sleeplessness, and Cognitive Dysfunction in the Senior Pet. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 41(2011) 565–590.
- [41] Landsberg, G., Nichol, J., Araujo, J. (2012). Cognitive Dysfunction Syndrome A Disease of Canine and Feline Brain Aging. *Vet Clin Small Anim.* 42(4):749-768.
- [42] Lang, J., Schertel, E., Kennedy, S., Wilsn, D., Barnhart, M., Danielson, B. (2011). Elective and Emergency Surgical Management of Adrenal Gland Tumors: 60 Cases (1999–2006). *JAAHA.* 47(6):428-435.
- [43] Langston, C. (2016). Managing Fluid and Electrolyte Disorders in Kidney Disease. *Vet Clin Small Anim.* 47(2):471-490.
- [44] Larsen, J., Parks, E., Heinze, C., Fascetti, A. (2012). Evaluation of recipes for home-prepared diets for dogs and cats with chronic kidney disease. *JAVMA.* 240(5):532-538.
- [45] Mandelkow, E., Mandelkow, E. (2017). Biochemistry and Cell Biology of Tau Protein in Neurofibrillary Degeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2(7):a006247.
- [46] Manteca, X. (2011). Nutrition and Behavior in Senior Dogs. *Topics in Companion Animal Medicine.* 26(1):33-36.
- [47] Melchert, A., Geraldés, S., Vieira, A., Takahira, R., Ramos, P., Barretti, P., Padovani, C., Sant’Ana, P., Ribeiro, J., Guimarães-Okamoto, P. (2017). Intermittent hemodialysis in dogs with chronic kidney disease stage III. *Ciência Rural.* 47(10):e20160900.
- [48] Metzger, F., Rebar, A. (2012). Clinical Pathology Interpretation in Geriatric Veterinary Patients. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 42(4):615–629.
- [49] Nagata, N., Kojima, K., Yuki, M. (2016). Comparison of Survival Times for Dogs with Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism in a Primary-Care Hospital: Treated with Trilostane versus Untreated. *J Vet Intern Med.* 31(1):22-28.
- [50] Netsch, D. (2018). Calcinosis Cutis. *JWOCN.* 45(1):83-86.
- [51] O’Neill, D., Elliott, J., Church, D., McGreevy, P., Thomson, P., Brodbelt, D. (2013). Chronic Kidney Disease in Dogs in UK Veterinary Practices: Prevalence, Risk Factors, and Survival. *J Vet Intern Med.* 27(4):814-821.
- [52] Ozawa, M., Chambers, J., Uchida, K., Najayama, H. (2016). The relation between canine cognitive dysfunction and age-related brain lesions. *J. Vet. Med. Sci.* 78(6):997-1006.
- [53] Ozawa, M., Inoue, M., Uchida, K., Chambers, J., Takeuchi, Y., Nakayama, H. (2019). Physical signs of canine cognitive dysfunction. *J. Vet. Med. Sci.* 81(12):1829-1834.
- [54] Pan, Y. (2011). Enhancing Brain Functions in Senior Dogs: A New Nutritional Approach. *Topics in Companion Animal Medicine.* 26(1):10-16.

- [55] Pan, Y., Landsberg, G., Mougeot, I., Kelly, S., Xu, H., Bhatnagar, S., Gardner, C., Milgram, N. (2018). Efficacy of a Therapeutic Diet on Dogs with Signs of Cognitive Dysfunction Syndrome (CDS): A Prospective Double Blinded Placebo Controlled Clinical Study. *Front. Nutr.* 12(5):127.
- [56] Polzin, D. (2011). Chronic Kidney Disease in Small Animals. *Vet Clin Small Anim.* 41(1):15-30.
- [57] Polzin, D. (2013). Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care.* 23(2):205-215.
- [58] Ribeiro, J., Liguori, T., Sueur, A., Padovani, C., Monteiro, M., Melchert, A., Guimarães-Okamoto, P. (2020). A Transversal Study of Biochemical Profile, Urinalysis, UPC, Electrolytes and Blood Pressure in Dogs with Chronic Kidney Disease. *Acta Scientiae Veterinariae.* 48:1733-1742.
- [59] Rishniw, M., Wynn, S. (2011). Azodyl, a symbiotic, fails to alter azotemia in cats with chronic kidney disease when sprinkled onto food. *Journal of Feline Medicine and Surgery.* 13(6):405-409.
- [60] Sanders, K., Kooistra, H., Galac, S. (2018). Treating canine Cushing's syndrome: Current options and future Prospects. *The Veterinary Journal.* 241(2018):42-51.
- [61] Sargent, H., Elliott, J., Jepson, R. (2020). The new age of renal biomarkers: does SDMA solve all of our problems?. *Journal of Small Animal Practice.* 62(2):71-81.
- [62] Schmidt, F., Boltze, J., Jäger, C., Hofmann, S., Willems, N., Seeger, J., Härtig, W., Stolzing, A. (2015). Detection and Quantification of  $\beta$ -Amyloid, Pyroglutamyl A $\beta$ , and Tau in Aged Canines. *J Neuropathol Exp Neurol.* 74(9):912-923.
- [63] Schofield, I., Brodbelt, D., Niessen, S., Church, D., Geddes, R., Kennedy, N., O'Neill, D. (2020). Development and internal validation of a prediction tool to aid the diagnosis of Cushing's syndrome in dogs attending primary-care practice. *J Vet Intern Med.* 34(6):2306-2318.
- [64] Schofield, I., O'Neill, D., Brodbelt, D., Church, D., Geddes, R., Niessen, S. (2019). Development and evaluation of a health-related quality-of-life tool for dogs with Cushing's syndrome. *J Vet Intern Med.* 33(6):2595-2604.
- [65] Schütt, T., Toft, N., Berendt, M. (2015). Cognitive Function, Progression of Age-Related Behavioral Changes, Biomarkers, and Survival in Dogs More Than 8 Years Old. *J Vet Intern Med.* 29(6):1569-1577.
- [66] Serrano-Pozo, A., Muzikansky, A., Gómez-Isla, T., Growdon, J., Betensky, R., Frosch, M., Hyman, B. (2013). Differential Relationships of Reactive Astrocytes and Microglia to Fibrillar Amyloid Deposits in Alzheimer Disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 72(6):462-471.
- [67] Sieber-Rucksuhl, N., Burkhardt, W., Hofer-Inteeworn, N., Riond, B., Rast, T., Hofmann-Lehmann, R., Reusch, C., Boretti, F. (2015). Cortisol Response in Healthy and Diseased Dogs after Stimulation with a Depot Formulation of Synthetic ACTH. *J Vet Intern Med.* 29(6):1541-1546.

- [68] Stockman, J., Fascetti, A., Kass, P., Larsen, A. (2013). Evaluation of recipes of home-prepared maintenance diets for dogs. *JAVMA*. 242(11):1500-1505.
- [69] Sugimoto, K., Kozuka, T., Harada, S., Harada, T. (2020). Clinical Outcome of Azodyl Administration in Three Dogs with Chronic Kidney Disease. *Intern J Appl Res Vet Med*. 18(2):120-130.
- [70] Svicero, D., Thomas, M., Martins, R. (2017). Prevalence of behavioral changes in senile dogs. *Ciência Rural*. 47(2):e20151645.
- [71] Takahashi, R., Nagao, T., Gouras, G. (2017). Plaque formation and the intraneuronal accumulation of  $\beta$ -amyloid in Alzheimer's disease. *Pathology International*. 67(4):185-193.
- [72] Torres, M., Cruz, F., Silva, E., Poletto, D., Cayuela, M., Mendonça, A., Almeida, A., Sousa, V. (2017). Relation between anaemia and bone marrow features and serum erythropoietin in dogs with chronic kidney disease. *Pesq. Vet. Bras*. 37(6):598-602.
- [73] Ülgen, S., Bayrakal, A., Sargin, E., Akdoğan, A. (2015). The Changing Patterns in Referral Rates of Geriatric Cats and Dogs to a University Clinic. *J. Fac. Vet. Med. Istanbul Univ*. 41(2):232-237.
- [74] Van, S., Galac, S., Tryfonidou, M., Hesselink, J., Penning, L., Kooistra, H., Meij, B. (2016). The Influence of Pituitary Size on Outcome After Transsphenoidal Hypophysectomy in a Large Cohort of Dogs with Pituitary-Dependent Hypercortisolism. *J Vet Intern Med*. 30(4):989-995.
- [75] Wong, Y., Luk, K., Purtell, K., Burke, S., Stoessl, J., Trudeau, L., Yue, Z., Krainc, D., Oertel, W., Obeso, J., Volpicelli-Daley, L. (2019). Neuronal Vulnerability in Parkinson Disease: Should the Focus be on Axons and Synaptic Terminals?. *Movement Disorders*. 34(10):1406-1422.
- [76] Woolcock, A., Bugbee, A., Creevy, K. (2016). Evaluation of baseline cortisol concentration to monitor efficacy of twice-daily administration of trilostane to dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism: 22 cases (2008–2012). *JAVMA*. 248(7):814-821.
- [77] Yu, C., Song, G., Yhee, J., Kim, J., Im, K., Nho, W., Lee, J., Sur, J. (2011). Histopathological and Immunohistochemical Comparison of the Brain of Human Patients with Alzheimer's Disease and the Brain of Aged Dogs with Cognitive Dysfunction. *J. Comp. Path*. 145(1):45-58.
- [78] Zur, G., White, S. (2011). Hyperadrenocorticism in 10 Dogs with Skin Lesions as the Only Presenting Clinical Signs. *JAAHA*. 47(6):419-427.