



Facultad de Ciencias Veterinarias

-UNCPBA-

Trastorno de ansiedad en caninos

Scheverin Labrocca, Maria Juliana; Farias, Pablo; Carrera, Florencia; Bianchi, Carolina.

Diciembre, 2021

Tandil

Trastorno de ansiedad en caninos

Tesina de la Orientación de Sanidad de Pequeños Animales presentada como parte de los requisitos para optar al grado de Veterinario del estudiante: Scheverin Labrocca, Maria Juliana.

Tutor: **Vet. Farias, Pablo.**

Director: **Vet. Bianchi, Carolina.**

Codirector: **Vet. Carrera, Florencia.**

Evaluador: **M.V. Ghezzi, Marcelo.**

Resumen

El trastorno de ansiedad en animales se define como el conjunto de respuestas comportamentales y autonómicas, producidas por la anticipación de situaciones potencialmente peligrosas del medio interno o externo, con pérdida de la capacidad de adaptación. Los signos son tanto físicos (taquicardia, taquipnea, midriasis, hipersudoración, síncope) como comportamentales (vocalización excesiva, eliminación inadecuada, destructividad). Por lo tanto, el tratamiento debe ser siempre combinando el tratamiento comportamental y, de ser necesaria, la terapia farmacológica.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es recopilar información que nos permita como veterinarios prevenir y posiblemente evitar que los caninos desarrollen este trastorno.

En conclusión, es preciso establecer el diagnóstico temprano y el posterior tratamiento comportamental, en caso de ser necesario, instaurar un programa de tratamiento integral que contemple el abordaje comportamental sumado con el farmacológico.

Palabras clave: ansiedad, caninos, tratamiento comportamental, tratamiento farmacológico, prevención.

ÍNDICE

Introducción	1
Objetivo	5
Metodología	6
Revisión bibliográfica	6
Definición de las emociones	6
Definición de ansiedad	7
Bases somáticas	8
Bases genéticas	8
Bases neuroendocrinas	9
Bases neuroanatómicas	10
Bases etológicas	14
Signos autonómicos	16
Signos comportamentales	18
Epidemiología	19
Diagnóstico	21
Tratamiento comportamental	22
Tratamiento farmacológico	25
Tratamiento complementario	30
Prevención	33
Pronóstico	34
Conclusión	34
Bibliografía	36
Anexo	39

Introducción

La etología es la ciencia que estudia el comportamiento animal mediante sus dos métodos, los cuales son describir y explicar el comportamiento animal (Manteca Vilanova y Fatjo, 2003).

La descripción del comportamiento de los animales se hace a través de la observación, consiste en mirar y registrar el comportamiento. La explicación del comportamiento, requiere el trabajo experimental y/o la comparación entre especies. Por lo tanto, el comportamiento constituye el complejo sistema de las respuestas de un animal a las señales que le llegan del ambiente externo o del interior del cuerpo. Si consideramos la estructura anatómica del cerebro, y todo el sistema nervioso de los animales vertebrados, está claro que es un sistema de correlación específico que recibe información sensorial del entorno y vincula la respuesta apropiada mediante acciones motoras (Kokocińska y Kaleta, 2016).

La etología clínica es una rama de la medicina veterinaria que se encarga de la prevención, diagnóstico y tratamiento de los trastornos del comportamiento en animales (Heiblum Frid, 2003). El diagnóstico de un problema de comportamiento debe hacer referencia a las causas y motivaciones que provocan la aparición de los signos (Hernández Garzón, 2012).

Para comprender este documento es necesario entender el significado de los siguientes términos:

- Estrés ambiental: estímulos del entorno que provocan estrés en el animal. Ejemplo: cambios súbitos de rutina, nuevos integrantes o integrantes del círculo familiar que ya no están.
- Apego: lazo afectivo característico de mamíferos sociales hacia un sujeto específico, es una función adaptativa que asegura la supervivencia. Ejemplo: madre-cría.
- Desapego: proceso que finaliza con el lazo de apego.
- Aprendizaje asociativo: para que se produzca deben darse dos circunstancias, que son la contigüidad (proximidad, en tiempo y lugar, de los estímulos) y contingencia (predictibilidad de la relación entre los eventos). Es decir, un perro asociará dos situaciones o estímulos cuando estos aparezcan

a la vez, en el mismo lugar, y siempre que la aparición de uno vaya seguida en todas o la mayoría de las ocasiones del otro y sólo en esas ocasiones.

- Refuerzo positivo: el comportamiento se asocia con la aparición de un estímulo positivo, le proporciona algo al animal. Ejemplo: un perro que recibe un premio cada vez que se sienta, se sentará más seguido.
- Refuerzo negativo: el comportamiento se asocia con la desaparición de un estímulo negativo para el animal.
- Habitación: proceso que permite que el animal se adapte a los estímulos del entorno. Se produce más rápidamente cuando el estímulo es débil y se puede transferir a estímulos similares.
- Condicionamiento: consiste en asociar el objeto que provoca la respuesta que se quiere eliminar con un estímulo incondicionado de valencia positiva (ejemplo comida) (Barrera y col, 2009). Existen dos tipos de condicionamiento, el clásico y el operante. El operante es el que se utiliza con mayor frecuencia y se basa en enseñarle al perro una conducta mediante un refuerzo positivo, que sustituya al comportamiento emocional negativo. La conducta positiva puede ser:
 - Incompatible: impide obligatoriamente la conducta inapropiada (quedarse sentado en lugar de saltar).
 - Alternativa: no impide la conducta negativa, pero dificulta su aparición (hocico contra el piso en lugar de ladrar).
 - Diferente: no busca una respuesta concreta, sino que no se manifiesta la conducta emocional negativa.
- Sensibilización: reacción exagerada a todas las variaciones del entorno, sin filtro sobre cuáles son relevantes y con pérdida de las respuestas adaptativas.
- Desensibilización sistemática: el objetivo es sustituir una respuesta de sensibilización por una de habitación. Es una intervención terapéutica desarrollada para eliminar las conductas de miedo, basada en los principios de condicionamiento clásico. Implica la exposición gradual al estímulo ansiógeno a niveles que no desencadenan la respuesta indeseada (Barrera y col, 2009). Las emociones que generan ansiedad son muy desagradables

para el individuo, y por lo tanto muy difíciles de habituar, por lo que se recurre a:

- Presentar el estímulo muy gradualmente, mediante un gradiente (previamente establecido) de distancia o intensidad, empezando siempre con niveles muy bajos.
- Dividir en partes el estímulo (auditivo, olfativo, visual) (Hernández Garzón, 2012).

El estrés es la respuesta no específica del cuerpo frente a cualquier demanda sobre él, a partir de una amenaza real o potencial contra la integridad física y psicológica del ser que resulta en respuestas fisiológicas y de comportamiento (García-Morato y Fernández- Baíllo, 2019). Esta percepción de amenaza genera en el ser ansiedad. Dentro de esta respuesta Selye describió tres fases en lo que denomina “Síndrome de adaptación”:

- Fase de alarma: movilización de recursos energéticos del organismo
- Fase de resistencia: periodo adaptativo en el que el individuo hace frente al factor estresante
- Fase de extenuación: agotamiento del organismo.

Los estímulos estresantes se dividen en:

- Físicos o sistémicos: se procesa en primer lugar en el tronco del encéfalo y luego viaja al núcleo paraventricular en el hipotálamo. Son estresores que provocan directamente una alteración en la homeostasis y que activan circuitos subcorticales autonómicos que generan la respuesta adaptativa. Por ejemplo: estimulación de quimiorreceptores, variaciones en los barorreceptores, liberación de citoquinas.
- Emocionales o psicológicos: procesado en áreas telencefálicas y por vía descendente llega al núcleo paraventricular en el hipotálamo. Son estímulos que provocan respuestas anticipatorias que se desencadenan ante la probabilidad de que puedan necesitar. Se producen mediante programas innatos (presencia de depredadores) o de memoria. Este último se genera mediante mecanismo de condicionamiento clásico en el que un estímulo de origen inocuo se combina con otro aversivo y se establece una asociación.

De esta manera el estímulo originalmente neutro pasa a ser un estímulo condicionado que es capaz de generar una respuesta similar al estímulo aversivo.

Estas categorías no son excluyentes (García-Morato y Fernández- Baíllo, 2019).

La fase de alarma está gobernada por dos ejes fisiológicos, el eje hipotálamo-simpático-adrenomedular y el eje hipotálamo-pituitario-adrenocortical (HPA). La activación del primero es de forma inmediata y genera la liberación de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) encargadas de movilizar la energía corporal (glucogenolisis hepática, aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial) y también inhiben procesos que pueden resultar superfluos en una situación de urgencia. El eje HPA tiene una activación más lenta (minutos u horas), termina en la liberación de glucocorticoides (cortisol en el perro). Estos llevan a cabo dos tipos de acciones, las moduladoras y las preparatorias. Dentro de las moduladoras se subdividen en acciones permisivas (efectos metabólicos que llevan a un aumento en la disponibilidad de energía y aumento de la frecuencia cardíaca), supresoras (se inician una hora post estímulo estresor, se encarga de inhibir las respuestas inflamatorias e inmunológicas) y las estimuladoras (amplifican la respuesta de estrés en el organismo) (García-Morato y Fernández- Baíllo, 2019).

Los factores que modulan la respuesta al estrés tienen que ver con la intensidad del estímulo estresante y la duración de la situación de estrés, la controlabilidad y la predictibilidad y las características propias del animal donde entran en juego las estrategias de afrontamiento que pueden ser activas (nivel de agresión elevado e intentos activos del animal por contener o evitar el estímulo estresante) o pasivas (inmovilidad y bajos niveles de agresión) (García-Morato y Fernández- Baíllo, 2019).

Los problemas de comportamiento en las mascotas en su mayoría son caracterizados y comprendidos en relación con el contexto ambiental humano/animal/humano en el cual se desarrollan. La principal función del comportamiento, y por lo tanto del sistema nervioso, es permitir la adaptación a las variaciones del entorno, por lo tanto, se considera patológico cualquier comportamiento que haya perdido las funciones adaptativas del animal (Pineda González, 2017).

Es importante que el comportamiento de la mascota, inmersa en el contexto humano/animal/humano, sea el adecuado, ya que los problemas de comportamiento son una de las principales razones por la cual los propietarios, debido a la frustración que genera en ellos, abandonan e incluso solicitan la eutanasia de sus animales (Stafford, 2007; Barrera y col, 2009; Pineda González, 2017). Cabe destacar que no todas las conductas indeseables, por más molestas que le resulten al propietario, son patológicas (Pineda González, 2017).

Si el ambiente no le permite al perro desarrollar su comportamiento típico de la especie, éste va a desarrollar una respuesta de estrés y un comportamiento considerado anormal para su entorno (Stafford, 2007). El mismo puede constatarse de manera no invasiva mediante la presentación de apatía, estereotipias, alteraciones en la frecuencia, duración o intensidad de los comportamientos normales, cambio en la ingesta, en el juego o en los comportamientos agresivos o afiliativos (García-Morato y Fernández- Baíllo, 2019). Esto resulta en una pobre calidad de vida de los caninos (Stafford, 2007).

Por lo tanto, la reducción de la ansiedad, cuando se expresa de manera patológica, es esencial para proveer interacciones sociales positivas y mejorar la calidad de vida tanto de los caninos como de sus propietarios (Alex y Srivastava, 2019).

El trastorno de ansiedad (TA) en caninos es una problemática que tiene su etiopatogenia en factores genéticos, ambientales y/o en la interacción genotipo-ambiente (Snitcofsky, 2017). Esta revisión bibliográfica se centrará principalmente en el trastorno de ansiedad por separación (TAXS).

Objetivo

La presente revisión bibliográfica tiene como objetivo:

- Analizar la relación entre los factores genéticos y ambientales de los caninos que los llevan a padecer el trastorno de ansiedad por separación;
- Determinar la importancia de instaurar un programa de tratamiento integral que contemple el abordaje comportamental complementado con el tratamiento farmacológico

- Enfatizar en la importancia de transmitir los conocimientos básicos de etología al propietario responsable del animal, con el fin de prevenir y tratar de evitar este trastorno.

Metodología

Para la realización de este trabajo se seleccionaron fuentes bibliográficas entre las que se destacan libros y artículos facilitados por mi directora, co-directora y evaluador, libros de mi biblioteca personal, artículos y libros buscados en Google académico (disponible en URL: <https://scholar.google.com.ar/>), seleccionando fuentes reconocidas en el tema.

La información contenida en cada fuente se detalla en el anexo (página 38).

Revisión bibliográfica

Definición de las emociones

Una emoción puede ser definida como una respuesta afectiva, intensa pero efímera, a un evento asociado con cambios corporales. La experiencia emocional de un animal presenta un componente subjetivo (en los animales se infiere a través de su comportamiento), un componente motor el comportamiento y la postura adoptada por el animal, y otro fisiológico la respuesta del organismo (Boissy y *col.*, 2007).

Rollin (1989) señala la siguiente paradoja: "los científicos son reacios a atribuir estados mentales a los animales, como la capacidad de sentir miedo, ansiedad o sufrimiento, pero al mismo tiempo se está haciendo un trabajo considerable para tratar de detener el sufrimiento o reducir la ansiedad en los animales". Sin embargo, los estudios han demostrado que los animales comparten con los humanos las mismas bases neurobiológicas responsables de las emociones. Además, varios estudios han podido resaltar paralelos funcionales en animales con mecanismos cognitivos de procesamiento cognitivo en humanos (Broom, 2010; Mendl y Paul, 2004). Por lo tanto, esta evidencia sugiere que es muy probable que los animales

experimenten emociones, ya sean positivas o negativas, de la misma manera que nosotros (Boissy y col., 2007).

Definición de ansiedad

El TA en animales se define como el conjunto de respuestas comportamentales y somáticas, producidas por la anticipación de situaciones potencialmente peligrosas del medio interno o externo, con pérdida de la capacidad de adaptación (Stafford, 2007; Snitcofsky, 2017; Beata y col., 2007). La función fisiológica de este conjunto de respuestas es preparar al organismo para enfrentarse a un reto o situación negativa mediante la activación autonómica, donde se observa un aumento en la frecuencia cardíaca, presión arterial, tensión en los músculos esqueléticos y el aumento en la ventilación (Mendoza Dueñas y col., 2019). El TA se basa en dicha respuesta fisiológica pero manifestada de una forma exagerada, prolongada, desregulada (Mendoza Dueñas y col., 2019; Snitcofsky, 2017; Barrera y col., 2009). Tiene su etiopatogenia en factores genéticos, ambientales, en la interacción genotipo-ambiente (Snitcofsky, 2017), en un desbalance hormonal (Beata y col., 2007) y/o en el aprendizaje (Mendoza Dueñas y col., 2019). Engloba aspectos cognitivos displacenteros, de tensión y aprensión; aspectos fisiológicos caracterizados por un alto grado de activación del sistema nervioso autónomo y aspectos motores que suelen implicar comportamientos alterados y escasamente adaptativos (Pineda González, 2017).

El TA es considerado un estado patológico mayor, pues invalida considerablemente al individuo, modificando las relaciones que el perro establece con el entorno (Pineda González, 2017).

El trastorno de ansiedad por separación (TAxS) se caracteriza por la presencia de respuestas comportamentales y autonómicas de ansiedad asociadas a la separación de la figura de apego, con pérdida del autocontrol y de la capacidad de adaptación (Mentzel, 2017).

Bases somáticas

Bases genéticas

Se ha observado que existe una predisposición genética asociada a la patología, denominada “vulnerabilidad emocional”. Esta se caracteriza por un perfil temperamental con gran intolerancia a la novedad y a la frustración. Se describen “endofenotipos”, o marcadores biológicos (como particularidades neurobioquímicas, endocrinológicas, neuroanatómicas, fisiológicas, bioquímicas o bien características cognitivas, conductuales o neuropsicológicas) que se encuentran con mayor frecuencia en estos individuos, como son los desbalances en los niveles de serotonina y noradrenalina o las variantes alélicas de ciertos neuroreceptores que los hacen más o menos sensibles. Ciertas características temperamentales producen fallas en la evaluación cognitiva, alteraciones de las estrategias de afrontamiento y de los sistemas biológicos de respuesta y adaptación (Snitcofsky, 2017). Los factores epigenéticos están asociados con los problemas de comportamiento (Pineda González, 2017).

Bases neuroendocrinas

Los estados patológicos ansiedad en los caninos se deben a un desbalance en los niveles de serotonina (5-TH), noradrenalina (NA), ácido gamma-amino-butírico (GABA) y dopamina (Snitcofsky, 2017; Alex y Srivastava, 2019).

A nivel molecular, los neurotransmisores principalmente involucrados son:

- Noradrenalina/adrenalina: neurotransmisor catecolaminérgico que tiene un rol clave en la regulación del sistema nervioso autónomo. Su hipofunción sugiere depresión, mientras que su hiperfunción sugiere ser una de las razones de los desórdenes de ansiedad. La estimulación del locus coeruleus (área con la mayor concentración de células noradrenérgicas) ha demostrado inducir ansiedad y además producir signos somáticos como aumento de la presión sanguínea y elevación de los niveles de cortisol (Alex y Srivastava, 2019).

- Dopamina: involucrada en el control motor y en el comportamiento motivado por la recompensa (Alex y Srivastava, 2019).
- Serotonina (5-HT): monoamina que se encuentra en el sistema nervioso central, plaquetas y tracto gastrointestinal. Puede inhibir las respuestas de pelea/huida como reacción a una amenaza mediadas por la corteza cerebral, lo que también puede facilitar las respuestas de ansiedad mediadas por la amígdala (Alex y Srivastava, 2019).
- GABA: es el mayor neurotransmisor inhibitorio en el cerebro mamífero. Bajos niveles corticales de GABA se han observado en desórdenes relacionados con el estrés, hiperexcitabilidad de la amígdala, hipervigilancia e inhabilidad para regular las emociones (Alex y Srivastava, 2019).
- Vasopresina (AVP): rol importante en la generación de ansiedad y agresión.
- Colecistoquinina (CCK): neuropéptido que induce a la excitación de las neuronas centrales y además produce efectos postsinápticos inhibitorios. Interactúa con el sistema serotoninérgico, GABAérgico, noradrenérgico y con endocannabinoides y neuropéptidos.

El estrés crónico afecta a la cognición actuando a través de las catecolaminas y los glucocorticoides. Las primeras involucran a los receptores adrenérgicos e interfieren sobre la biodisponibilidad de la glucosa, mientras que los glucocorticoides son los encargados de modular la plasticidad sináptica, produciendo a largo plazo cambios en las estructuras dendríticas. La exposición prolongada al estrés produce pérdida de neuronas, principalmente en el hipocampo (Pineda Gonzales, 2017).

La alteración de la serotonina es uno de los principales mecanismos responsables de la respuesta al miedo, así como su influencia en el sueño, conducta sexual, actividad motora, percepción del dolor, apetito, agresión, impulsividad y secreción hormonal. Los cambios en los niveles centrales de noradrenalina en el locus coeruleus del puente dan aumento de la vigilancia, motricidad e intervienen en el aprendizaje, memoria, ánimo y excitación (Mentzel, 2006).

La serotonina y las catecolaminas están involucradas en la regulación del comportamiento, y cumplen un papel importante en la interacción del organismo con el ambiente externo (Riva y col, 2008).

Además, participan otros neurotransmisores tales como:

- Glutamato
- Histamina
- Péptido intestinal vasoactivo (VIP)
- Sustancia P
- Péptido Y
- Opioides y endocannabinoides
- Hormona liberadora de corticotropina (CRH)
- Prolactina

(Snitcofsky, 2017; Alex y Srivastava, 2019).

Bases neuroanatómicas

Las principales estructuras cerebrales involucradas son los centros de regulación de la respuesta fisiológica al estrés, que se encuentran sobre-activados. Estos son el locus coeruleus, los núcleos dorsales del rafe, el tálamo, hipotálamo, hipófisis, la amígdala, la sustancia gris periacueductal, el hipocampo y la corteza cerebral frontal y prefrontal (Snitcofsky, 2017). Más específicamente, diferentes regiones del cerebro, que incluyen el núcleo base-lateral (BLA) de la amígdala, la corteza prefrontal medial (mPFC), el locus coeruleus (LC), así como las áreas de procesamiento de recompensa como el núcleo accumbens (NAc), parecen verse afectadas tanto en los trastornos de estrés como en los TA (Calhoun y Tye, 2015; Shin y Liberzon, 2010).

Davies, (2000), ha demostrado que el núcleo base-lateral de la amígdala está involucrado en discernir las emociones negativas y positivas, así como en el aprendizaje espacial y motor. Además, no tiene sentido anatómo-funcional incluir en una sola entidad el núcleo base-lateral con ciertos núcleos circundantes como los núcleos central, medial y cortical. Estas estructuras vecinas son muy diferentes de los núcleos base-laterales de la amígdala. De hecho, hay diferencias en la forma celular, el contenido celular y los patrones de proyección, siendo más similares entre sí y con funciones distintas a la del núcleo base-lateral de la amígdala. Por ejemplo, el núcleo central de la amígdala (CeA), junto con su extensión rostral el núcleo de la estría terminal lateral, está organizado en líneas muy similares al estrato pálido situado dorsalmente. Los núcleos corticales tienen fuertes relaciones olfativas y se

asemejan a las estructuras corticales olfativas adyacentes. Por lo tanto, es más útil relacionar anátomo-funcionalmente a la amígdala como la "amígdala base-lateral" y pensar en sus diversas áreas funcionales como partes de una red más amplia que sirven a funciones más especializadas, Figura 1.

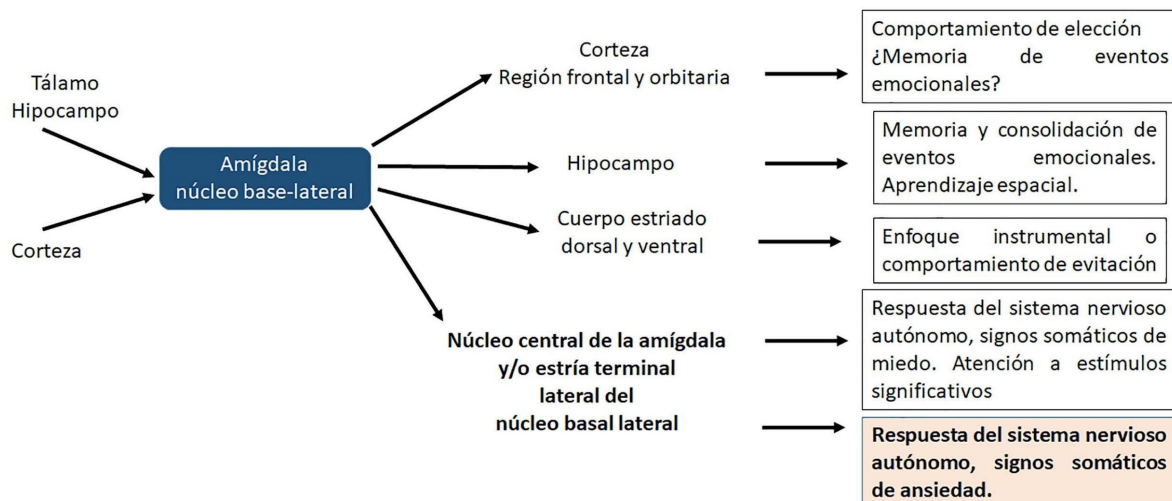


Figura 1: Diagrama esquemático de las salidas del núcleo base-lateral de la amígdala a varias estructuras objetivo y posibles funciones de estas conexiones (Davis y Whalen, 2001).

De acuerdo a la descripción realizada por Barone y Bortolami (2004) la amígdala (corpus amygdaloideum), figura 2, se halla situada lateralmente a la extremidad ventral del pie del hipocampo (Cuerno de Ammón) en ventral de la corteza y en relación a la circunvolución parahipocampal que bordea la cisterna subaracnoidea lateral. La amígdala embriológicamente se desarrolla como resultado de la unión de dos partes, una más antigua, aislada de la primitiva estría terminal (cuerpo estriado) y otra más reciente, de origen cortical. El conjunto se halla subdividido en múltiples núcleos secundarios que forman dos grupos principales, uno córticomedia y el núcleo base-lateral donde se encuentran las neuronas que activan la respuesta motora somática de la ansiedad.

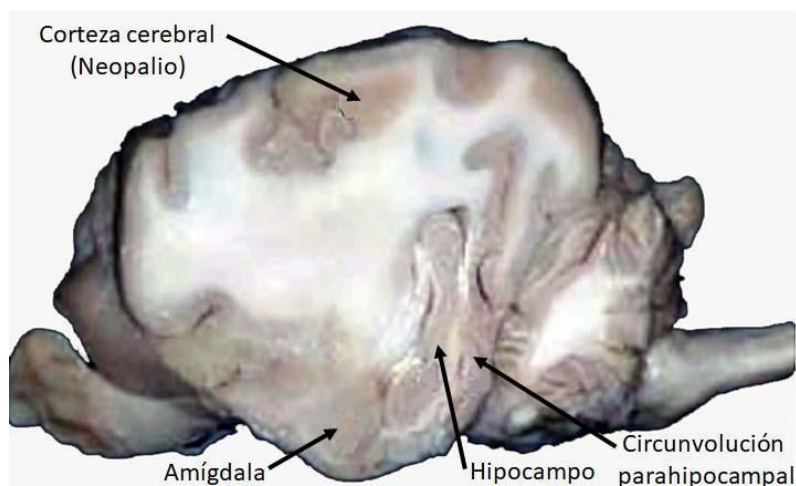


Figura 2: Corte sagital del encéfalo del perro (De Lahunta y col., 2020).

El locus ceruleus es un pequeño núcleo localizado en el tronco cerebral que proyecta neuronas a diferentes áreas del cerebro medio y de la corteza. La activación de este núcleo es responsable del aumento del estado de alerta y de la vigilancia (Manteca Vilanova y Fatjo, 2003).

La alteración en el funcionamiento del Sistema de Inhibición Comportamental (BIS, sigla en inglés) produce un desbalance entre los sistemas motivacionales y una alteración del procesamiento cognitivo de la información. El sustrato anatómico de este sistema es la corteza frontal y prefrontal, y es el encargado del procesamiento cognitivo de las situaciones de conflicto, inhibiendo los centros cerebrales que promueven la ansiedad. El equilibrio entre activación e inactivación de la ansiedad depende de la capacidad adaptativa del individuo. La inhibición o funcionamiento incorrecto del BIS dejaría liberados estos centros ansiogénicos permitiendo la expresión de emociones y comportamientos de ansiedad, que secundariamente podrían desencadenar procesos patológicos como la sensibilización y anticipación (estado de hipervigilancia permanente y de hiperreactividad, con pérdida de la capacidad de la evaluación cognitiva) (Snitcofsky, 2017).

En un estudio que contaba con 36 perros (18 como grupo problema diagnosticados con trastorno de ansiedad y 18 sin trastornos de conducta como grupo control) se observaron alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral regional (rCBF) en la corteza frontal, en la corteza temporal y en el área subcortical medidas mediante una

tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT). Estos hallazgos concuerdan con las áreas cerebrales involucradas en la respuesta primaria al miedo (amígdala), procesamiento del contexto del miedo (hipocampo) y modulación de la respuesta primaria de la amígdala (corteza prefrontal). La hipoperfusión de la corteza frontal se alinea con la literatura humana de desórdenes mentales, donde se ha demostrado una alteración en la perfusión de la corteza frontal en pacientes con ataques de pánico. Esta persistente deficiencia fronto cortical es consistente con la gran participación de esta área en el miedo y la ansiedad. Una posible explicación sería el control precario que ejerce la corteza prefrontal sobre la amígdala, mientras que la corteza prefrontal debería inhibir las emociones primarias gestionadas por la amígdala, lesiones en la corteza prefrontal provocan la falta de esta inhibición. Otra posible explicación es que la hiperactivación de la amígdala disminuye el flujo sanguíneo frontal (Vermeire y col., 2009).

El hipocampo es responsable de proveer y procesar información concerniente al contexto de los estímulos amenazadores. La hiperactividad de esta área resulta en un mal procesamiento de las condiciones y en reacciones alteradas (Vermeire y col., 2009).

Un flujo sanguíneo subcortical deficiente fue detectado en el grupo de perros con desorden de ansiedad comparado con el grupo control. Como la mayoría de los estímulos externos pasan a través del tálamo, una menor activación del mismo podría conducir a una percepción alterada de amenaza (Vermeire y col., 2009).

En conclusión, los perros con TA tienen significativamente un menor flujo sanguíneo en la corteza frontal izquierda y subcortical, y un mayor flujo sanguíneo en la corteza temporal derecha en comparación al grupo control (Vermeire y col., 2009).

Bases etológicas

Los perros domésticos son animales altamente sociales, por lo cual la sociabilidad es un rasgo esencial para una interacción exitosa con los humanos (Alex y Srivastava, 2019).

Los problemas de comportamiento se volvieron más pronunciados cuando los perros pasaron de vivir en el exterior al interior de los hogares, reducidos en espacio y con familias que no siempre tienen el tiempo necesario para dedicarles (Stafford, 2007).

El ambiente ejerce una influencia sobre la expresión del genotipo, mediante modificaciones en el genoma que aumentan (acetilación de histonas o del ADN) o disminuyen (metilación del ADN) la posibilidad de expresión de determinados genes (Snitcofsky, 2017; Pineda González, 2017).

El propietario establece un vínculo estrecho con su perro, tiende a antropomorfizar su comportamiento y en ocasiones se relaciona con él de manera similar a como lo hace con los niños. Existe evidencia de que los caninos forman lazos de apego estables con sus dueños similares a los descritos entre madres humanas y sus hijos. Gran parte de los perros que muestran TaxS son tratados de esta forma por sus dueños (Barrera y col., 2009).

Cuando los propietarios adoptan al cachorro pasan a ocupar el lugar de la madre, y si establecen un vínculo afectivo muy intenso prolongan el vínculo maternal durante el resto de su vida por no producirse el desapego natural (Mentzel, 2006, 2017).

Las experiencias vividas en la edad temprana resultan cruciales al momento de la etiología de este trastorno (Stafford, 2007). La ontogenia del comportamiento es un proceso dinámico que va desde el nacimiento hasta la muerte del animal, sin embargo, existen ciertos momentos en los que los cambios que se producen tienen mayor implicancia. Esto se conoce como desarrollo temprano y puede dividirse en cinco fases o periodos:

1. Prenatal: va desde la concepción hasta el nacimiento. Se ha descubierto que las experiencias estresantes que sufre la madre durante la gestación pueden ocasionar que la descendencia sea más reactiva y más emocional en su vida posterior, con mayor tendencia al miedo, ansiedad o agresividad (Hernández Garzón, 2012; Houpt, 2011). Para evitar esto se recomienda la manipulación armoniosa del vientre materno (Snitcofsky, 2018).
2. Neonatal: desde el día 0 al día 14. Los caninos son crías altriciales, por lo que, durante este período, dependen totalmente de su madre para sobrevivir. Durante este periodo solo duermen y se alimentan. Se aconseja someter a

los cachorros a una manipulación suave para acelerar la maduración del sistema nervioso y mejorar su resistencia al estrés.

3. De transición: transcurre de la 2^{da} a la 3^{ra} semana. Surge el comportamiento exploratorio y las primeras interacciones entre cachorros con la aparición de los primeros patrones comportamentales de juego.
4. De socialización: desde la 3^{ra} a la 12^{da} semana. Esta etapa se caracteriza por un rápido desarrollo del comportamiento social. El cachorro comienza a relacionarse con sus congéneres y con los seres de otras especies con los que convive, lo cual está muy asociado con el fenómeno de habituación que es el proceso por el cual el animal aprende a no responder a los estímulos del entorno que lo rodea. Durante el juego con sus hermanos aprende a controlar la fuerza de la mordida y ayuda al desarrollo motor. Con respecto a las personas la tendencia es de acercamiento hasta la quinta semana en donde progresivamente empieza a surgir una reacción de rechazo hacia los extraños, aunque hasta las ocho semanas la tendencia de aproximación supera el rechazo (Hernández Garzón, 2012; Houpt, 2011).

Entre la 6^{ta} y 8^{va} semana el cachorro empieza a ser rechazado por su madre (desapego primario), generando en éste ansiedad, necesaria para que el cachorro inicie la búsqueda que lo lleva a establecer nuevos lazos (Mentzel, 2017).

Aquí surge el problema cuando se lleva a cabo un destete precoz, donde los cachorros separados de su madre entre la 3^{ra} y 4^{ta} semana serán más propensos a presentar alteraciones en el comportamiento.

5. Juvenil: desde la 12^{da} semana hasta la madurez sexual. Existe una mayor actividad exploratoria, mayormente oral por la aparición de la dentición permanente. Entre los cuatro y seis meses de edad puede producirse una segunda fase de reacciones de miedo incrementado y un aumento en la agresividad social. Al momento de la pubertad se produce el desapego secundario, momento en que los cachorros son totalmente rechazados por sus madres.

Con todo lo previamente explicado cabe suponer que una socialización deficiente conducirá inexorablemente a problemas de comportamiento, ya que todo aquello a

lo que el animal no se habitúe tendrá el potencial de provocar en él emociones de miedo y angustia, generando un adulto con mayor fragilidad emocional y una menor tolerancia a las situaciones estresantes (Hernández Garzón, 2012; Houpt, 2011).

Por lo tanto, se ha establecido que el cuidado materno deficiente y la falta de socialización adecuada hasta los tres meses de edad, son los factores que mayormente afectan a los caninos que padecen TAxS (Tiira y Lohi, 2015). El vínculo materno-filial deficiente está relacionado con el incremento de las respuestas autonómicas y endocrinas en la etapa adulta, lo que finalmente altera la respuesta del animal frente a los estímulos amenazantes (Pineda González, 2017).

Considerando las variables ambientales se ha establecido que un nuevo miembro, modificación en el entorno o cualquier cambio súbito incrementan la probabilidad de desarrollar TAxS (Barrera y col, 2009).

Signos autonómicos

La ansiedad conlleva una importante alteración emocional que genera una alteración del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) y activa específicamente el sistema nervioso simpático, ocasionando así una alteración en la salud y el bienestar del animal (Pineda González, 2017).

En un estado avanzado del trastorno, el animal puede presentar:

- Vasodilatación en los órganos vitales (Palestrini y col, 2010)
- Síncope por reflejo vago-vagal
- Sudoración palmar y plantar
- Piloerección.
- Secreción perineal (Snitcofsky, 2017).
- Hipersalivación
- Vómitos
- Diarrea
- Dispepsia
- Taquicardia
- Taquipnea

- Midriasis
- Temblores
- Inapetencia
- Anorexia/hiporexia
- Polidipsia/hipodipsia
- Privación del sueño normal: dificultad para conciliar o mantener el sueño, despierta con facilidad una vez conciliado, insomnio, no tiene hora fija para dormir, no tiene siestas vespertinas (Mendoza Dueñas y col, 2019).

Los signos de inapetencia y anorexia se deben a la disminución de la actividad en el tracto gastrointestinal. También decrece la actividad en los órganos reproductivos (Palestrini y col., 2010).

El efecto del estrés prolongado sobre el sistema inmune representa una redistribución de las células inmunes fuera de la circulación hacia áreas periféricas, generando un hemograma de estrés caracterizado por: linfopenia, eosinopenia y neutrofilia. Esto podría explicar el aumento de enfermedades autoinmunes que se observa en humanos y animales de laboratorio sometidos a estrés crónico (Palestrini y col., 2010). Además, la cronicidad puede producir:

- Aumento de la presión arterial.
- Diabetes
- Infertilidad
- Disminución de la atención
- Inhibición de la respuesta inflamatoria
- Cambios en la función del sistema inmune (Palestrini y col., 2010).

El estrés emocional y/o físico se asocia con mayor estrés oxidativo, menor actividad de la telomerasa y menor longitud de los telómeros, por lo que a su vez conduce a muerte celular y envejecimiento. Es por esto que los trastornos de ansiedad pueden alterar los sistemas comunes como el sistema inmunológico, hormonal y nervioso, al existir períodos prolongados de estrés (Pineda González, 2017).

Para el diagnóstico de la patología estos signos deben estar presentes en el perro durante un mes y medio o más en perros mayores de tres meses de edad (Mendoza Dueñas y *col.*, 2019).

Los animales que sufren de TAxS presentaron incremento en los niveles de su hematocrito, en la frecuencia cardíaca, en el cortisol en plasma, progesterona, vasopresina y endorfinas, llegando a niveles significativamente altos (Barrera y *col.*, 2009).

Signos comportamentales

En un animal diagnosticado con TAxS los signos comportamentales suelen ser:

- Ladrado excesivo, aullido y/o quejidos.
- Destructividad sobre puertas, ventanas, muebles y objetos personales o muy utilizados por el propietario.
- Micción y/o defecación inadecuada en varios sitios dentro de la vivienda.
- Cuando el propietario está a punto de salir aparece una mayor actividad, inquietud, saltar o deambular a su alrededor y vocalizaciones. Otras veces se observa un estado depresivo.
- Al regreso del propietario el animal manifiesta una gran excitación y un saludo exagerado.
- En presencia del propietario el animal puede manifestar hiperapego (dependencia recíproca) y comportamiento exploratorio en estrella (Mentzel, 2006).
- Irritabilidad/agresión.
- Inseguridad
- Actividades de sustitución: dermatitis por lamido excesivo, bulimia y potomanía (Mentzel, 2006; Snitcovsky, 2017).

Estas conductas presentan su máximo de intensidad poco después de que el propietario se retira y disminuyen a medida que transcurre el tiempo (Barrera y *col.*, 2009).

En un estudio realizado a partir de 21 pacientes de entre 6 meses y 9 años de edad atendidos en la Unidad de Etología Clínica del Hospital escuela de Medicina Veterinaria de la UBA y en el Centro de Especialidades Médicas Veterinarias de la ciudad de Buenos Aires se observaron los siguientes resultados: los signos más frecuentemente encontrados en el TAxS fueron masticación destructiva (16 casos), rascado (14 casos) y vocalización excesiva (15 casos) (Mentzel, 2006).

Epidemiología

Afecta generalmente a animales que viven mayoritariamente en el interior de los hogares, con adultos jóvenes, que realizan poco ejercicio diario y que han llegado a su hogar definitivo a una edad avanzada (Tiira y Lohi, 2015).

A continuación, se citarán estudios en distintos lugares del mundo que evidencian la incidencia del TAxS en caninos.

Buenos Aires, Argentina.

El TAxS es uno de los motivos más frecuentes de consulta (20-40%), siendo mayor en medios urbanos. No hay predisposición sexual, racial o etaria, pero sí se observa una mayor incidencia en huérfanos y abandonados (Mentzel, 2017).

Al analizar el resultado de 690 cuestionarios a propietarios de caninos, se encontraron que los factores predictivos para el trastorno de ansiedad se relacionaban con tres fuentes: el perro, el dueño y el ambiente.

Los perros adquiridos a través de un familiar o amigo presentaron el problema con menor frecuencia que aquellos obtenidos en veterinarias; además los perros machos enteros tienen mayor probabilidad de padecer TAxS que machos castrados y hembras.

Por otro lado, hubo un factor determinante en la relación con los dueños: el juego. Los perros que jugaban generalmente con sus dueños presentaron menos conductas TAxS. Los perros que jugaban con sus dueños en los 30 minutos posteriores a la crisis por separación, presentaron el problema con mayor frecuencia.

En cuanto a las variables ambientales se detectó que cualquier cambio súbito incrementó la posibilidad de padecer TAxS.

Por otra parte, la edad al momento de adoptar puede influir en el desarrollo de esta patología, en un estudio se reveló que el 40% de los perros que manifiestan este problema fueron adoptados luego de los tres meses de edad (Barrera y col., 2009).

Milán, Italia

El objeto de estudio fueron 43 perros: 20 de ellos diagnosticados con problemas comportamentales relacionados con la ansiedad y 13 sin evidencia de problemas comportamentales.

En lo referente a las características individuales se destacó:

- El 77% de los perros del grupo control habían sido adoptados en el periodo recomendado (60-90 días), mientras que en el grupo de perros con TAxS las adopciones ocurrieron tardías (40% fue adoptado después de los 3 meses de edad).
- El 35% de los perros del grupo con TAxS provenía de una perrera o habían sido abandonados. Mientras que los perros del grupo control no habían sufrido el abandono.
- Se presentó una mayor incidencia de problemas de comportamiento en los animales que vivían solo con una pareja en comparación con aquellos que vivían con una familia con niños (50% vs 10%).
- El 45% de los animales con TAxS dormían en el sillón o en la cama, mientras que los animales del grupo control dormían todos en una cama para perros.
- Los animales del grupo control no tenían la comida disponible todo el tiempo, mientras que si lo estaba en el 35% de los animales con TAxS (Riva y col., 2008).

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico, mediante la exploración semiológica del comportamiento del paciente a través de un examen clínico etológico (anamnesis y observación del paciente en su ambiente cotidiano).

Existen ciertos parámetros mensurables por medio de métodos complementarios como el electroencefalograma para determinar la actividad cerebral cortical como se detalla en el trabajo de Vermeire y col. (2009), el electrocardiograma donde se observa un aumento de la frecuencia cardíaca, electromiograma para determinar los movimientos de los músculos faciales y conductancia dérmica aumentada (sudoración), cuyas variaciones pueden reforzar el diagnóstico. También puede utilizarse la concentración de cortisol, ACTH y prolactina (Snitcofsky, 2017).

Para su diagnóstico además debemos basarnos en signos comportamentales tales como vocalización excesiva, eliminación inadecuada y destructividad, respuestas psicósomáticas como hiperactividad, coprofagia y gruñidos (agresividad) (Chávez y col., 2012).

Si estos signos aparecen sólo en ausencia de la figura de apego, estamos frente a TAxS (Snitcofsky, 2018).

Tratamiento

El tratamiento establecido para TA, previo diagnóstico certero, se basa en comenzar con terapia conductual del animal, para luego instaurar un programa de tratamiento integral que contemple el abordaje comportamental complementado con la administración de fármacos si no se observan mejoras.

En la ciudad de Buenos Aires se instauró el tratamiento a 21 perros diagnosticados con TA. El mismo contaba con un plan de modificación de conducta a través de una terapia cognitivo-conductual y psicofarmacológica. Solo uno de los animales no tuvo respuesta luego de tres meses de tratamiento, 14 de los animales manifestaron una mejoría clínica con desaparición de uno o más signos, y los 6 restantes presentaron remisión total del cuadro con el alta clínica en un periodo de tiempo de entre 2 y 12 meses (Mentzel, 2006).

Tratamiento comportamental

En el tratamiento del TA en perros, los procedimientos de modificación del comportamiento constituyen la herramienta más importante para resolver las situaciones que crean conflicto en el animal (Pineda González, 2017).

En primer lugar, se debe informar al dueño acerca de las características del trastorno (Barrera y col, 2009). La mayoría de los propietarios piensan que cuando su mascota muestra los síntomas típicos de ansiedad por separación (micción/defecación inapropiada y destrucción de bienes de la figura de apego) se está comportando de manera rencorosa o desobediente por haber sido dejado solo. Al regresar a casa el dueño castiga al animal por los destrozos y éste adopta posturas de sumisión para apaciguar al dueño y evitar el castigo. Estas actitudes son interpretadas por el propietario como signos de culpabilidad por parte de los caninos. Debemos explicarle al propietario que el castigo está absolutamente contraindicado (Hernández Garzón, 2012). No hay que limpiar los excrementos o destrozos en presencia del animal, ya que la posición del propietario al limpiar puede tomarse como una incitación al juego y así actuar como reforzador del comportamiento (Mentzel, 2006; Barrera y col., 2009).

La desensibilización sistemática y el condicionamiento son las técnicas mayormente utilizadas (Barrera y col., 2009). Al combinar la desensibilización sistemática y el condicionamiento, la presentación gradual del estímulo ansiógeno provoca que las reacciones indeseables sean bajas o nulas, lo que permite condicionarlas (Hernández Garzón, 2012).

Se recomienda también enriquecer el entorno por medio de uno o dos juguetes para masticar (Mentzel, 2006; Barrera y col., 2009; Hernández Garzón, 2012). Utilizar también el enriquecimiento ambiental con estímulos olfativos y auditivos (Barrera y col., 2009) como por ejemplo permitirle el acceso a lugares donde pueda ver la calle, personas u otros animales, radio o televisor encendidas (Hernández Garzón, 2012).

Mientras dura el tratamiento se recomienda (si es posible) evitar los periodos de ausencia que desencadenan la ansiedad, aumentar el ejercicio estableciendo una rutina diaria de dos a tres paseos, entrenamiento de obediencia doméstica para controlar al animal por medio de órdenes simples como por ejemplo “sentado” durante la salida y el regreso (Mentzel, 2006; Barrera y *col.*, 2009). También se sugiere que se desaliente que el perro descansa encima del propietario o en el sofá, no dejar que el animal duerma en el dormitorio con los dueños, cerrar las puertas cuando el dueño va de una habitación a otra, para evitar ser seguido (Hernández Garzón, 2012).

La terapia de modificación del comportamiento está destinada a eliminar la ansiedad y la anticipación por la salida del propietario, a cambiar la relación del animal con el propietario para reducir la dependencia y a enseñarle al perro a quedarse solo en casa de manera relajada (Hernández Garzón, 2012). Para esto existen dos tipos de protocolos:

- Protocolo general:

- Antes de abandonar el domicilio: con estas medidas se pretende que el animal no perciba con claridad que el dueño se marcha y que el contraste entre la presencia y la ausencia sea el menor posible (Hernández Garzón, 2012). Se recomienda ignorar al perro durante 15-30 minutos previos a la salida. Ignorar significa no interactuar con él de ninguna forma (Mentzel, 2006; Barrera y *col.*, 2009; Hernández Garzón, 2012). También es útil alterar, ocultar o camuflar las señales que indican al perro que el propietario está por marcharse (Hernández Garzón, 2012).
- Al regresar a la vivienda: estas normas están orientadas a reducir la ansiedad del animal ante el regreso del propietario y evitar el empeoramiento del problema mediante el uso del castigo diferido (Hernández Garzón, 2012). El propietario debe ignorar completamente al perro (no mirar, no tocar, no hablar) durante el tiempo necesario hasta que se calme y se tranquilice y nunca castigarlo por lo que ha hecho durante la ausencia del propietario (Mentzel, 2006; Barrera y

col., 2009; Hernández Garzón, 2012). Se recomienda no regresar al hogar si se oye al perro ladrar o aullar para hacerle callar, ya que con esta actitud se conseguirá que el animal aprenda que realizando este comportamiento su dueño vuelve a casa.

- Mientras se está con el perro en casa: aprovechar el tiempo para habituar al perro a las señales que predicen la salida y que no las relaciona exactamente con ese momento, el dueño debe realizarlas e incluso resaltarlas ignorando al perro si se pone nervioso y dejarlas después de un rato (campera, cartera, llaves, etc.). Se debe ignorar completamente al perro si demanda atención de forma activa, y proporcionar atención siempre por iniciativa del propietario (Mentzel, 2006; Barrera y col., 2009; Hernández Garzón, 2012).
- Protocolo de salidas programadas o graduales con señal segura: consiste en realizar salidas repetidas para desensibilizar al perro a la partida y ausencia del propietario. Estas salidas son muy similares a las reales que realiza el dueño en su rutina diaria, pero con tres excepciones:
 - En las salidas falsas el propietario debe prepararse para salir mostrándole al animal todas aquellas señales a las que se ha habituado previamente.
 - Estas salidas deben ser muy cortas aumentando gradualmente su duración. La progresión de las mismas no debe ser lineal, sino que se debe intercalar salidas de menor duración con las de mayor duración.
 - Durante su realización el dueño debe dejar una señal nueva y consistente para que el perro pueda diferenciar esta salida de las salidas reales, y así no desencadenar la reacción de ansiedad (las señales más frecuentes son prendas de ropa del dueño colgadas del picaporte, radio o televisor encendido).

Cabe destacar que la exposición repetida a la situación no consigue habituar al perro a la misma, sino por el contrario, le sensibiliza y hace más difícil una respuesta adecuada al tratamiento. En los casos en los que no es posible dejar al perro acompañado durante todo el día, es conveniente instaurar un programa de

tratamiento integral que contemple el abordaje comportamental complementado con el tratamiento farmacológico, donde la medicación juega un papel fundamental para reducir la ansiedad y poder poner en práctica adecuadamente las medidas de tratamiento comportamental (Hernández Garzón, 2012).

Tratamiento farmacológico

Los objetivos del tratamiento farmacológico en el TAxS son reducir el estado de ansiedad, lograr un alivio más rápido de los síntomas, mejorar el aprendizaje y el bienestar del animal (Hernández Garzón, 2012, Pineda González, 2017).

Los psicofármacos consiguen modificar la capacidad de respuesta del animal para enfrentarse con éxito a estímulos externos, ayudando a que la homeostasis con su medio interno mejore, lo cual reduce el estado de ansiedad (Ibáñez Talegón y Anzola Delgado, 2009). La ansiedad bloquea los mecanismos de aprendizaje, haciendo al animal ineficiente en las respuestas y más susceptible aún a la ansiedad, generando un círculo vicioso (Ibáñez Talegón y Anzola Delgado, 2009; Pineda González, 2017)

Los fármacos de uso a largo plazo requieren de cuatro a seis semanas para lograr el efecto terapéutico y deben ser retirados gradualmente. Algunos autores recomiendan mantener estas medicaciones hasta pasados dos meses sin síntomas (Hernández Garzón, 2012).

Antidepresivos tricíclicos: el más utilizado es la clomipramina, los estudios demuestran una resolución del problema entre 1,5 y 3 veces más rápida cuando el tratamiento de modificación de conducta se lleva en conjunto con la administración de este fármaco (Hernández Garzón, 2012; Landsberg y col., 2008). Este psicofármaco reduce la ansiedad y el sufrimiento permitiendo una rápida mejoría de los signos acortando el tiempo de recuperación y mejora el aprendizaje con mayor receptividad del paciente a la terapia.

Mediante su mecanismo de acción inhibe la recaptación de serotonina y en menor medida de noradrenalina. No es sedante, ni tranquilizante (Mentzel, 2006).

Debe empezarse con una dosis de 1 mg/kg cada 12 horas durante dos semanas, aumentar a 2 mg/kg durante las dos semanas siguientes y alcanzar la dosis definitiva de 3 mg/kg cada 12 horas después de un mes de tratamiento, manteniéndola al menos durante 4 semanas más. Generalmente es bien tolerada, pero en algunos casos pueden aparecer alteraciones gastrointestinales o sedación excesiva, que obligan a reducir la dosis o retirar esta medicación (Hernández Garzón, 2012).

Fluoxetina (FCT): inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, bloquea los canales de recaptación presináptica aumentando la concentración de serotonina y permitiendo que actúe durante más tiempo. Debido a su especificidad no reacciona con los receptores muscarínicos, por lo cual no se producen los efectos anticolinérgicos característicos de los antidepresivos tricíclicos (Pineda González, 2017). A dosis de 1-2 mg/kg cada 24 horas en asociación con pautas de modificación de conducta han demostrado resultados eficaces incluso desde la primera semana del tratamiento. No suele provocar efectos secundarios importantes, siendo los más habituales sedación transitoria y falta de apetito (Hernández Garzón, 2012).

En un estudio cuyo objetivo era testear la efectividad de los comprimidos masticables de fluoxetina, los resultados arrojaron que los perros tratados con esta medicación tuvieron una mayor incidencia de mejoría en cada semana durante el periodo de tratamiento en comparación con los tratados con placebo. La mejoría se demostró aún sin un plan formal de modificación de comportamiento simultáneo. Los efectos adversos que se observaron fueron convulsiones (perra de 14 años luego de 9 días de tratamiento), pérdida de peso mayor al 5% en un 26,2% de los animales tratados con FCT, letargia y depresión en un 85%, anorexia y disminución del apetito en 67%. Los parámetros hematológicos y la bioquímica sérica fueron similares y sin complicaciones en los animales tratados con FCT (Landsberg y col., 2008).

La sobredosis de fluoxetina genera un síndrome de serotonina, cuyas manifestaciones clínicas son náuseas, vómitos, midriasis, hipersalivación, ataxia, hipertermia, temores, convulsiones, rigidez muscular y/o diarrea. El tratamiento

consiste en cuidados paliativos, evitar una mayor absorción de la droga y controlar la hipertermia (Alex y Srivastava, 2019).

Selegilina: fármaco de elección para el tratamiento de disfunción cognitiva en perros, pero también parece actuar como modulador o regulador de las emociones y de las patologías relacionadas a ellas. Se recomienda cuando existen estados de anticipación muy importantes o signos digestivos. Un inconveniente muy importante es que resulta incompatible con los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la recaptación de serotonina, por lo que si se administra y no da buen resultado, conviene esperar entre 2 y 4 semanas para utilizar estos otros fármacos (Hernández Garzón, 2012).

Los *fármacos de uso a corto plazo* son utilizados cuando es necesaria una respuesta inmediata del animal, bien por la posibilidad de lastimarse o por las quejas de los vecinos (Hernández Garzón, 2012).

Benzodiazepinas: las dosis bajas son ansiolíticas y a dosis elevadas son hipnóticas, además tienen efecto anticonvulsivante y relajante muscular. Actúan potenciando la acción neuro-inhibitoria del GABA, neurotransmisor que directa o indirectamente inhibe la entrada de Ca^{2+} y aumenta la conductancia al K^+ y la permeabilidad al Cl^- que hiperpolariza la neurona y disminuye su excitabilidad. Este mecanismo ocurre en todo el sistema nervioso central, sus efectos sobre los trastornos de conducta se deben a su acción sobre el hipotálamo y el sistema límbico.

En los caninos tiene una acción rápida y se metabolizan rápidamente. En general son seguras y eficaces, los efectos secundarios podrían observarse inmediatamente después de su administración e incluyen: sedación, ataxia, relajación muscular, aumento del apetito, excitación paradójica y déficit de memoria.

A largo plazo, más de tres meses de tratamiento, pueden producir dependencia (Ibáñez Talegón y Anzola Delgado, 2009).

Tienen un efecto reducido cuando se utilizan solas, pero pueden ser muy útiles en combinación con antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la recaptación de serotonina, fundamentalmente en las primeras fases del tratamiento. Se

recomienda su administración únicamente en los momentos en que se produce la separación del propietario, aproximadamente una hora antes de la salida del mismo. Los efectos suelen mantenerse durante unas 6 u 8 horas, por lo que es suficiente para cubrir el horario promedio de una jornada laboral (Hernández Garzón, 2012).

- Alprazolam: dosis 0,05-0,1 mg/kg/ cada 4-6h PO (Snitcofsky, 2017). Vida media 5-6 horas (Hernández Garzón, 2012). No presenta metabolitos hepáticos, por lo que se minimizan los cuadros de sedación (Ibáñez Talegón y Anzola Delgado, 2009).
- Clorazepato dipotásico: se utiliza a una dosis de 0,5-2,2 mg/kg cada 8-12-24h PO (Snitcofsky, 2017). Vida media 7-8 horas (Hernández Garzón, 2012). Actúa sobre el sistema límbico y la formación reticular potenciando el neurotransmisor GABA (Mentzel, 2006).
- Clonazepam: dosis 0,1-0,5 mg/kg/12h PO (Snitcofsky, 2017).
- Diazepam: dosis 0.55-2.2 mg/kg cada 6-24hs (Ibáñez Talegón y Anzola Delgado, 2009).
- Lorazepam: dosis 0.02-0.5 mg/kg cada 8-12 h. La dependencia física es de menor intensidad, se utiliza para reducir a corto plazo los signos de ansiedad, es más potente que el diazepam. Tanto el lorazepam como sus metabolitos atraviesan la barrera placentaria (Ibáñez Talegón y Anzola Delgado, 2009).

La duración del tratamiento depende del problema, de la respuesta del individuo en particular y de la cooperación de los dueños. El tratamiento de los problemas de conducta puede durar mucho tiempo, como media se estima un periodo de cuatro semanas para obtener una respuesta efectiva y el tratamiento se suele prolongar 2-3 meses después de la desaparición de los signos. Las benzodiazepinas deben retirarse gradualmente para evitar el síndrome de discontinuidad que se manifiesta generalmente con la aparición de los signos iniciales, nerviosismo e incluso crisis convulsivas. Se recomienda que la dosis sea reducida de un 10% al 30% de las dosis original semanalmente (Ibáñez Talegón y Anzola Delgado, 2009).

El uso de benzodiazepinas está contraindicado en el tratamiento de pacientes que presentan agresividad (Pineda González, 2017).

Trazodona: este antidepresivo atípico en combinación con otros fármacos habitualmente utilizados (benzodicepinas, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina y azapironas) es bien tolerado, en un rango de amplias dosis administrada diariamente o según necesidad. Es una alternativa terapéutica para aquellos casos que no responden a los tratamientos convencionales. En un rango de dosis de 2-10 mg/kg/día se han reportado mejoras de moderadas a importantes en el tratamiento de los síntomas asociados a la ansiedad por separación (Hernández Garzón, 2012).

Beta-bloqueantes: se utilizan cuando predominan los signos neurovegetativos por sobre los comportamentales.

- Propranolol dosis 2,5-5 mg/kg/ cada 12h PO (Snitcofsky, 2017).

No se recomienda el uso de fenotiazinas ya que producen sedación sin modificar la percepción del animal, por lo que su bienestar se ve muy comprometido (Hernández Garzón, 2012).

Tratamiento complementario

Feromonoterapia

La feromona apaciguadora canina (DAP) se utiliza en forma de difusor para el tratamiento y la prevención del TAXS en caninos (Hernández Garzón, 2012). Esta feromona es sintetizada a partir de las glándulas sebáceas presentes en la línea intermamaria de la perra durante la lactancia. Se utiliza tanto en cachorros como en adultos. Cubre una superficie de 50 a 70 m² (Mentzel, 2006). Su uso en combinación con el tratamiento estándar de modificación de comportamiento consiguió, según los propietarios, una tasa de mejoría o resolución del problema a los 28 días del tratamiento en el 77% de los animales en tratamiento (Hernández Garzón, 2012). La DAP tiene la capacidad de reducir los signos de ansiedad en perros que mostraron este tipo de respuestas (Alex y Srivastava, 2019).

Para instaurar el tratamiento complementario con DAP en nuestro país se encuentra disponible con el nombre comercial de Serenex[®], del Laboratorio König.

Nutracéuticos

En lo referente al TAxS se han utilizado suplementos dietarios y extractos de hierbas que han demostrado ejercer efectos calmantes equivalentes a las drogas ansiolíticas, con mínimos efectos adversos o de adicción (Alex y Srivastava, 2019), como son la alfa-casozepina y productos que contienen L-teanina, piper methysicum o L-triptófano (Hernández Garzón, 2012).

Entre estos podemos destacar la vitamina C, D y E, ácidos grasos omega 3 y L-teanina (aminoácido del té verde) que aumentan la producción de dopamina.

El aminoácido L-triptófano y su precursor 5-HTP, el grupo de vitaminas B y D, selenio y ácidos grasos omega 3 que aumentan la producción de serotonina. Estos suplementos son los elementos a partir de los cuales se sintetizan los neurotransmisores, y las vitaminas son los cofactores de las enzimas participantes del proceso (Alex y Srivastava, 2019).

A partir del sistema nervioso entérico (SNE), los estudios indican que la microbiota intestinal ha demostrado mejorar el humor y reducir la ansiedad en pacientes con fatiga crónica. La toma oral de probióticos reduce los niveles de cortisol urinario. Ciertas bacterias como el *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* pueden producir el neurotransmisor GABA y aumentar así el nivel del neurotransmisor en el SNE (Alex y Srivastava, 2019).

La alfa-casozepina es una proteína que forma parte de la leche, su estructura espacial es similar al GABA y tiene afinidad por los receptores benzodiazepínicos. Los resultados de un estudio realizado con 40 perros arrojaron que el tratamiento con alfa-casozepina es igual de efectivo que el tratamiento con selegilina (Beata y col., 2007).

En un estudio realizado en la universidad de Milano bajo condiciones de confinamiento, se utilizaron 16 caninos catalogados como “No Ansiosos” y 16 caninos catalogados como “Ansiosos” (determinados mediante la escala descrita por McDowell, 2006). Ambos grupos fueron divididos en un grupo control y un grupo

tratamiento. El grupo control recibía una dieta placebo (PD), mientras que el grupo en tratamiento recibía la dieta con hidrolizado de caseinato (CH). A los individuos, de entre 10 meses y 4 años de edad, se los distribuyó de a pares en caniles, siendo compañeros los de similar nivel de ansiedad. El objetivo de este estudio era evaluar la eficacia de la dieta con CH (alfa-casozepina) sobre los signos de estrés en los dos grupos de perros (ansiosos y no ansiosos). Los resultados arrojaron que los niveles de ansiedad disminuyeron significativamente con el tiempo, especialmente en los perros ansiosos del grupo en tratamiento, mientras que los perros ansiosos alimentados con la PD continuaron mostrando niveles de ansiedad que difieren significativamente de los perros no ansiosos (Palestrini y col., 2010).

Gluconato de litio: el litio es un catión monovalente que modula varios sistemas de segundos mensajeros mediante la inhibición y disminución del inositol trifosfato (IP3) y el diacilglicerol (DAG), actúa como modulador de la movilización intracelular de calcio y también inhibe la proteína G. Presenta efectos inmunomoduladores al moderar la actividad de los linfocitos mejorando la proliferación de células T y participa en la producción de inmunoglobulinas G y M por parte de los linfocitos B. Este oligoelemento participa en las funciones de las células nerviosas y ayuda en el metabolismo de algunas moléculas que participan en la neurotransmisión (dopamina y catecolaminas). Es uno de los elementos encargados del intercambio iónico a nivel de la membrana celular nerviosa y es el mayor regulador de los estados de ánimo. Si bien no posee una acción enzimática directa, es capaz de competir con otros metales (potasio, magnesio o sodio) inhibiendo así la conversión del ATP en AMP cíclico. Es así como su efecto inhibitorio de la sinapsis supone una inhibición a los estímulos nerviosos, lo que explica su efecto depresor del sistema nervioso. A su vez, disminuye la frecuencia e intensidad de los estados distímicos.

El tratamiento con gluconato de litio mostró un 100% de mejoría en animales ansiosos con agresividad administrado a dosis de oligoterapia durante 10 semanas. Por el momento no se han descrito efectos nocivos para el gluconato de litio, niveles en sangre mayores a 2 meq/l se consideran tóxicos y pueden producir confusión, temblor, hiperreflexia, convulsiones, coma, alteraciones electrocardiográficas y trastornos gastrointestinales (vómitos y diarrea) (Pineda González, 2017).

Dentro de los extractos de hierbas, los principales son:

- *Ginkgo biloba*: activan las vías GABAérgicas y actúan como las benzodiazepinas para reducir la ansiedad.
- Raíz de Santo John (*Hypericum perforatum*): tiene un mecanismo de acción similar a los antidepresivos tricíclicos o a los inhibidores de la recaptación de la serotonina. Esta hierba aumenta los niveles de serotonina en el cerebro y además normaliza el eje hipófisis-pituitaria-adrenales reduciendo así el estrés inflamatorio y oxidativo.
- Ginseng: reduce el aumento de la concentración sanguínea de corticosterona en plasma al suprimir la actividad de la ACTH en las glándulas adrenales. .
- Valeriana (*Valeriana officinalis*): aumenta la síntesis de GABA y disminuye la recaptación sináptica mediante la activación de la enzima ácido glutámico descarboxilasa, la cual es parte de la síntesis de GABA (Alex y Srivastava, 2019).

Prevención

La prevención del TAxS en los perros comienza por el cumplimiento de la adecuada socialización y habituación, por ello, resulta importante la correcta elección en cuanto a la procedencia del animal y la edad de adquisición. Algunos de los aspectos a tener en cuenta son:

- Variedad: el animal debe relacionarse con individuos de distinto tamaño, edad, características físicas (caninos y humanos), principalmente entre los 3 y los 4 meses de edad.
- Intensidad: el animal no solo debe ver, también debe poder oler, jugar y ser tocado.
- Persistencia: no debemos descuidar las relaciones del animal una vez finalizado el periodo de socialización, el animal puede presentar un retroceso en su aprendizaje si se deja de exponer a los estímulos.

- Peligrosidad: los estímulos no deben suponer en ningún momento una fuente de miedo para el animal (Hernández Garzón, 2012).

Se aconseja adoptar a los cachorros transcurridos los 60 a 75 días del nacimiento para que vivencien el desapego con su propia madre en lugar de los típicos 45 días, como se aconsejaba antiguamente (Hernández Garzón, 2012).

Si al adoptar un cachorro en etapa de sociabilización los propietarios establecen con él un vínculo afectivo muy intenso (mucho tiempo en brazos, dormir en la cama), se prolonga el vínculo maternal durante el resto de su vida (los propietarios ocupan el lugar de la madre) y el cachorro no puede establecer el desapego natural creando un estado patológico de apego (Mentzel, 2017). Por lo tanto, la prevención adecuada para el TAxS es lograr establecer un correcto desapego primario y secundario (al momento de la pubertad), para lo cual debemos:

- Alejar el sitio de descanso respecto al de los propietarios
- Quitarle “objetos transicionales de apego” en caso de que los tenga (ropa del dueño, juguetes específicos, etc.).
- No responder a las demandas de atención, debiendo iniciar el tutor el contacto cuando el perro no lo esté solicitando.
- Reforzar el comportamiento independiente.
- Cerrar puertas e impedir que el animal siga al dueño por toda la casa.
- Habituarse al animal a quedarse solo o desensibilizarlo a quedarse solo en caso de que ya presente signos de ansiedad.
- Extinguir los rituales de salida y llegada (Snitcofsky, 2018).

Pronóstico

El TAxS es de curso variable, pero en general tiende a ser fluctuante y crónico, con periodos de mejoría y empeoramiento que se relacionan con situaciones de estrés ambiental (Pineda González, 2017).

Existen ciertos factores que pueden modificar estos porcentajes, como lo son el tiempo que lleva desarrollándose el problema, la disposición de los propietarios, la procedencia del animal, la edad en la que empezó a manifestarse el problema y la presencia de más de un signo principal (destruibilidad, eliminaciones, vocalizaciones) (Hernández Garzón, 2012; Mentzel, 2017).

Conclusión

Se realizó una revisión bibliográfica sobre este tema debido a que los problemas de comportamiento son una patología aún desconocida para muchos propietarios. Para ello se deberá tener en cuenta que el trastorno de ansiedad por separación:

- Se identifica mediante respuestas comportamentales y autonómicas de ansiedad asociadas a la separación de la figura de apego, con pérdida del autocontrol y de la capacidad de adaptación.
- Las áreas del cerebro involucradas son el locus coeruleus, los núcleos dorsales del rafe, el tálamo, hipotálamo, hipófisis, la amígdala, la sustancia gris periacueductal, el hipocampo y la corteza cerebral frontal y prefrontal, así como las áreas de procesamiento de recompensa como el núcleo accumbens.
- Los factores de riesgo incluyen las características genéticas, la ontogenia del comportamiento, los contextos ambientales monótonos y con vinculación humano-animal inadecuada, a veces, inoperante y sin capacitación.
- Se informa al dueño del perro, sobre los problemas de comportamiento canino, los cuales generalmente son consecuencia de la interacción ambiente-humano-animal.
- Establecer el diagnóstico temprano adecuado y el posterior tratamiento, en principio comportamental y, en caso de ser necesario, instaurando un programa de tratamiento integral que contemple el abordaje comportamental sumado con el farmacológico.

- Reducir la dependencia y a enseñarle al perro a quedarse solo en casa de manera relajada utilizando el protocolo general y/o el de salidas programadas o graduales.
- Informar y capacitar al propietario sobre cómo tratar a su cachorro desde las primeras vacunaciones y para el resto de su vida.

Comentario

En mi experiencia personal, y habiendo investigado todo lo explicado en el documento, puedo constatar la aparición de los signos comportamentales en mi perra Safena que sufre TAxS. Safena llegó a pasar varias horas sin beber ni comer, encontrándose en un estado de depresión por la separación física de mi persona. Aplicando un tratamiento comportamental, con modificación de conducta y enriquecimiento ambiental con juegos y juguetes interactivos logramos una mejoría suficiente sin tener que utilizar fármacos.

Bibliografía

1. Alex, A; Srivastava, A. (2019). Nutraceuticals in Veterinary Medicine, R. C. Gupta et al. (eds), 2019. Springer Nature Switzerland AG. Pp: 417-425.
2. Barone R.; Bartolami R. (2004). Anatomie comparée des mammifères domestiques: système nerveux central. Neurologie I. Tome sixième Volumen 6 de Anatomie comparée des mammifères domestiques. Edt. Vigot. 652 páginas. Lyon, Francia.
3. Barrera, G; Elgier, AM; Jakovcevic, A; Mustaca, AE; Bentosela, M. (2009). Problemas de comportamiento en los perros domésticos (*canis familiaris*): aportes de la psicología del aprendizaje. Revista de Psicología **18** (2): 123-146.

4. Beata, C; Beaumont-Graff, E; Diaz, C; Marion, M; Massal, N; Marlois, N; Muller, G; Lefranc, C. (2007). Effects of alpha-casozepine (Zylkene) versus selegiline hydrochloride (Selgian, Anipryl) on anxiety disorders in dogs. *Journal of Veterinary Behavior* **2**: 175–183
5. Boissy, A; Arnoulc, C; Chaillou, E; Désiré, L; Duvaux-Ponter, C; Greiveldinger, L; Leterrier, C; Richard, S; Roussel, S; Saint-Dizier, H; Meunier-Sajaün, MC; Valance, D; Veissier, I. (2007). Emotions and cognition: A new approach to animal welfare. *Animal Welfare*. **16** (S): 37-43
6. Broom, MD. (2010). Cognitive ability and awareness in domestic animals and decisions about obligations to animals. *Applied Animal Behaviour Science* **126**: 1-11.
7. Calhoun, G; Tye, MK. (2015). Resolving the neural circuits of anxiety. *Nature Neuroscience* **18** (10): 1394-1404.
8. Chávez, G; Bustos, C; Ubilla, MJ. (2012). Frecuencia de trastornos conductuales en perros. *Hospitales veterinarios* **4** (4): 119-124.
9. Davis M., Whalen P.J., 2001. The amygdala: vigilance and emotion. *Molecular Psychiatry* **6**, 13–34.
10. De Lahunta A., Glass M., Kent M., 2020. *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*. 5th Edition. Edit Saunders. Page 624. Philadelphia. E.E.U.U.
11. Garcia-Morato Fernandez- Baíllo, C. (2019). Respuestas comportamentales y fisiológicas en situaciones de estrés en el perro y el gato. Tesis doctoral. Programa de doctorado de Producción Animal del Departamento de Ciencia Animal y de los Alimentos de la Universidad Autónoma de Barcelona. Bellaterra, España.
12. Heiblum Frid, M. (2003). *Etología clínica en perros y gatos*. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM, División de Educación Continua, Departamento de Medicina Cirugía y Zootecnia para Pequeñas Especies Departamento de Etología y Fauna Silvestre
13. Hernández Garzón, P. (2012). *Manual de etología canina*, Servet editorial - Grupo Asís Biomedica S.L., 2012. ProQuest Ebook Central. Pp: 89-114

14. Hernández Garzón, P. (2012). Manual de etología canina, Servet editorial - Grupo Asís Biomedica S.L., 2012. ProQuest Ebook Central. Pp: 11-17.
15. Houpt, K. (2011). Domestic animal behavior for veterinarians and animal scientists, 5ta edición. Editorial Office, 2121 State Avenue, Ames, Iowa. Pp: 356-367.
16. Ibáñez Talegón, M; Anzola Delgado, B. (2009). Guía farmacológica de las benzodiazepinas en el tratamiento de desórdenes relacionados con la ansiedad en perros. Revista Complutense de Ciencias Veterinarias **3** (1): 62-71.
17. Kokocińska, A; Kaleta, T. (2016). The role of ethology in animal welfare. Scientific Annals of Polish Society of Animal Production **12** (1): 49-62
18. Landsberg, GM; Melese, P; Sherman BL; Neilson, JC; Zimmerman, A; Clarke, TP. (2008). Effectiveness of fluoxetine chewable tablets in the treatment of canine separation anxiety. Journal of Veterinary Behavior **3**: 12-19
19. Manteca, X; Fatjo, J. (2003). Etología clínica en perros y gatos. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM, División de Educación Continua, Departamento de Medicina Cirugía y Zootecnia para Pequeñas Especies Departamento de Etología y Fauna Silvestre
20. Mendoza Dueñas , B; Manteca, X; Sisto, AM; Ducoing, A; Tejeda, A. (2019). Diagnóstico del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) en perros teniendo como base alteraciones en los signos fisiológicos y conductuales. Clinetovet. (15): 12-25.
21. Mentzel, RE. (2006). Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la ansiedad por separación en el perro. Clínica Veterinaria Pequeños Animales, **26** (4), 329-334.
22. Mentzel, R. E. (2017). Ansiedad por separación, pp. 87-92. En: Manual de trastornos comportamentales en caninos y felinos domésticos, 1era ed, Ed Mentzel, R. E; Buenos Aires, Argentina. Editorial Agrovvet
23. Palestrini, A; Minero, M; Cannas, S; Bertorelli, G; Scaglia, E; Barbieri, S; Cavallone, E; Puricelli, M; Servida, F; Dall'Ara, P. (2010). Efficacy of a diet containing caseinate hydrolysate on signs of stress in dogs. Journal of Veterinary Behavior, **5** (6): 309-317.

24. Paul, E. S; Mendl, M. T. (2018). Animal emotion: descriptive and prescriptive definitions and their implications for a comparative perspective. *Applied Animal Behaviour Science*. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2018.01.008>
25. Pineda González, S. (2017). Utilización de la combinación de benzodiazepinas con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, y utilización del oligoelemento litio en el tratamiento de los trastornos de ansiedad y agresividad en perros. Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Veterinaria, Departamento de Producción Animal.
26. Riva, J; Bondiolotti, G; Michelazzi, M; Verga, M; Carezzi, C. (2008). Anxiety related behavioural disorders and neurotransmitters in dogs. *Animal behaviour Science* 114. Pp: 168-181.
27. Shin, LM; Liberzon, I. (2010). The Neurocircuitry of Fear, Stress, and Anxiety Disorders. *Neuropsychopharmacology REVIEWS* (35): 169–191
28. Snitcofsky, M. (2017). Trastorno de Ansiedad, pp. 53-61. En: Manual de trastornos comportamentales en caninos y felinos domésticos, 1era ed, Ed Mentzel, R. E; Buenos Aires, Argentina. Editorial Agrovvet
29. Snitcofsky, M. (2018). Pubertad: prevención de problemas de comportamiento. Aveaca. Waltham petcare science institute.
30. Stafford, K. (2007). *The Welfare of Dogs*, 1era ed, vol 4. Editorial Springer. Ed Phillips, C. Dordrecht, The Netherlands. Pp: 201-204.
31. Tiira, K; Lohi, H. (2015). Early Life Experiences and Exercise Associate with Canine Anxieties. DOI:10.1371/journal.pone.0141907. (Fecha de consulta: 30/06/2020).
32. Vermeire, S; Audenaert, K; Dobbeleir, A; De Meester, R; Vandermeulen, E; Waelbers, T; Peremans, K. (2009). Regional Cerebral Blood Flow Changes in Dogs with Anxiety Disorders, Measured with SPECT. *Brain Imaging and Behavior* 3:342–349

Anexo

Título	Autores	Radicación	Fecha de publicación	Aporte a la temática
Nutraceuticals in Veterinary Medicine	Alex, A; Srivastava, A	Suiza	2019	Conceptos del tratamiento complementario
Anatomie comparée des mammifères domestiques: système nerveux central. Neurologie I. Tome sixième	Barone R.; Bartolami R.	Francia.	2004	Conceptos de neuroanatomía.
Problemas de comportamiento en los perros domésticos (<i>canis familiaris</i>): aportes de la psicología del aprendizaje	Barrera, G; et al.	Argentina	2009	Concepto de trastorno de ansiedad.
Effects of alpha-casozepine (Zylkene) versus selegiline hydrochloride	Beata, C; et al.	Francia	2007	Conceptos del tratamiento complementario

(Selgian, Anipryl) on anxiety disorders in dogs				
Emotions and cognition: A new approach to animal welfare.	Boissy, A y col.	Inglaterra	2007	Definición de emociones.
Cognitive ability and awareness in domestic animals and decisions about obligations to animals	Broom, MD.		2010	Definición de emociones.
Resolving the neural circuits of anxiety	Calhoon, G; Tye, MK.	USA	2015	Conceptos de neuroanatomía.
Frecuencia de trastornos conductuales en perros.	Chávez, G; Bustos, C; et al.	Chile	2012	Aporte de datos epidemiológicos
The amygdala: vigilance and emotion.	Davis M., Whalen P.J.,		2001.	Conceptos de neuroanatomía
Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology.	De Lahunta A., Glass M., Kent M.	EEUU	2020	Conceptos de neuroanatomía

Respuestas comportamentales y fisiológicas en situaciones de estrés en el perro y el gato.	García-Morato Fernández-Baíllo, C	España	2019	Definición de estrés, respuesta fisiológica al estrés y ansiedad.
Etología clínica en perros y gatos	Heiblum Frid, M.	México	2003	Concepto de Etología clínica
Manual de etología canina	Hernández Garzón, P		2012	Concepto y tratamiento de AxS. Concepto de etología.
Domestic animal behavior for veterinarians and animal scientists, 5ta edición	Houpt, K.	USA	2011	Concepto de bases etológicas del trastorno de ansiedad
Guía farmacológica de las benzodiazepinas en el tratamiento de desórdenes relacionados con la ansiedad en perros	Ibáñez Talegón, M; Anzola Delgado, B.	España	2009	Tratamiento farmacológico
The role of ethology in animal welfare	Kokocińska , A; Kaleta, T	Polonia	2016	Concepto de etología.
Effectiveness of	Landsberg,	USA	2008	Tratamiento farmacológico

fluoxetine chewable tablets in the treatment of canine separation anxiety	GM; et al.			
Etología clínica en perros y gatos	Manteca, X; Fatjo, J.	México	2003	Conceptos de etología. Conceptos de anatomía.
Diagnóstico del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) en perros teniendo como base alteraciones en los signos fisiológicos y conductuales.	Mendoza Dueñas , B; y col.	España	2019	Concepto de trastorno de ansiedad
Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la ansiedad por separación en el perro	Mentzel, RE.	Argentina	2006	Conceptos de trastorno de ansiedad por separación
Ansiedad por separación, pp. 87-92. En: Manual de trastornos comportamentale	Mentzel, RE.	Argentina	2017	Conceptos del trastorno de ansiedad por separación

s en caninos y felinos domésticos				
Efficacy of a diet containing caseinate hydrolysate on signs of stress in dogs	Palestrini, A; y col.	Italia	2010	Tratamiento complementario
Animal emotion: descriptive and prescriptive definitions and their implications for a comparative perspective	Paul, E. S; Mendl, M. T.	2018		Definición de emociones.
Utilización de la combinación de benzodiazepinas con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, y utilización del oligoelemento litio en el tratamiento de los trastornos de ansiedad y agresividad en	Pineda González, S.	España	2017	Conceptos de trastorno de ansiedad, del tratamiento farmacológico y del complementario

perros				
Anxiety related behavioural disorders and neurotransmitters in dogs	Riva, J; y col.	Italia	2008	Datos epidemiológicos
The Neurocircuitry of Fear, Stress, and Anxiety Disorders.	Shin, LM; Liberzon, I	USA	2010	Conceptos de neuroanatomía.
Manual de trastornos comportamentales en caninos y felinos domésticos	Snitcofsky, M.	Argentina	2017	Conceptos de trastorno de ansiedad
Pubertad: prevención de problemas de comportamiento	Snitcofsky, M.		2018	Etapas de desarrollo
The Welfare of Dogs	Stafford, K.	Países Bajos	2007	Conceptos del trastorno de ansiedad
Early Life Experiences and Exercise Associate with Canine Anxieties	Tiira, K; Lohi, H.	Finlandia	2015	Conceptos sobre las bases etológicas del trastorno de ansiedad.

Regional Cerebral Blood Flow Changes in Dogs with Anxiety Disorders, Measured with SPECT	Vermeire, S; y col.	Bélgic a	2009	Flujo sanguíneo como base anatómica del trastorno de ansiedad
--	------------------------	-------------	------	--