

# TERAPIA FARMACOLÓGICA COMBINADA DE ALPRAZOLAM-FLUOXETINA PARA EL TRATAMIENTO DE LOS PROBLEMAS RELACIONADOS CON ANSIEDAD EN PERROS

## Combined pharmacological therapy of alprazolam-fluoxetine for the treatment of anxiety-related problems in dogs

**Stefania Pineda-González\*, Álvaro Olivares-Moreno, Bernadette Anzola-Delgado y Miguel Ibáñez-Talegón**

*Facultad de Veterinaria, Departamento de Producción Animal, Servicio de Etología Clínica y Bienestar Animal, Universidad Complutense de Madrid. Ciudad Universitaria, 28040, Madrid, España. \*Autor de correspondencia: 28040, Madrid, España. Tel.:+34 913943768. E-mail: stefaniapineda@hotmail.com*

### RESUMEN

Este trabajo estudia el tratamiento para los desórdenes de ansiedad en 35 perros de diferentes razas, edades, y sexos. Los animales fueron agrupados en dos categorías clínicas, perros ansiosos agresivos y perros ansiosos no agresivos, de acuerdo al motivo de consulta que relató el propietario y a la evaluación clínica. El objetivo fue determinar la eficacia de la terapia combinada de alprazolam-fluoxetina unidos a un programa de modificación de conducta para lograr la modificación de la conducta y modificar el comportamiento. El alprazolam fue prescrito con la finalidad de conseguir efecto ansiolítico, mientras que el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (fluoxetina) alcanzaba su efecto terapéutico. El programa de modificación de conducta se implementó desde el comienzo de la investigación en todos los casos. El comportamiento de los perros fue evaluado los días 14 (período 1), 42 (período 2), y 70 (período 3). En este estudio, un 77,14% de los perros mostró disminución del estado de ansiedad, y se encontraron diferencias ( $P < 0,02$ ) entre los periodos 3 y 1 (D3). El tratamiento mostró mayor eficacia en los perros ansiosos no agresivos. Finalmente existió una correlación positiva entre la satisfacción de los propietarios con el tratamiento propuesto, y la evaluación de los signos por parte del clínico. Estos resultados indican que esta terapia combinada podría ayudar a disminuir los desórdenes relacionados con ansiedad en perros, mejorando su bienestar.

**Palabras clave:** Alprazolam; ansiedad; programa de modificación de conducta; perros

### ABSTRACT

The purpose of this research was to study the treatment of anxiety disorders in 35 dogs, of different breeds, ages and sex. The animals were divided in two clinical categories, anxious dogs with aggression and anxious dogs without aggression, according to the reason for consultation and clinical evaluation. The objective was to prove the efficiency of alprazolam-fluoxetine's combined therapy, along a behavior modification program, in order to achieve changes in behavior. Alprazolam was prescribed with the purpose of achieving anxiolytic effect, while the selective serotonin reuptake inhibitor (fluoxetine) reached its therapeutic effect. The behavior modification program was implemented since the beginning of the research in all cases. Dog's behavior was evaluated on days 14 (period 1), 42 (period 2), and 70 (period 3). In this study, 77.14% of the dogs showed a decrease of anxiety disorders, and significant differences were found ( $P < 0.02$ ) between periods 3 and 1 (D3). The treatment showed better results in anxious dogs without aggression. Finally, there was a positive correlation between owner's satisfaction with the treatment, and the evaluation of clinical signs by the veterinarian. These results indicate that this combined therapy might help decreasing disorders related with anxiety in dogs, improving their well-being.

**Key words:** Alprazolam; anxiety; behavior modification plan; dogs.

## INTRODUCCIÓN

En el perro doméstico, (*canis familiaris*) diferentes conductas anómalas se llevan a cabo en respuesta a estímulos que producen temor o ansiedad. Se cree que estas respuestas de estrés podrían tener efectos, tanto a corto como a largo plazo en la salud y la esperanza de vida [13,33]. Parmigiani y col. [41] observaron que las experiencias de alto contenido psico-emocional representan una forma particular de estrés, al cual se le denomina, ansiedad. Igualmente para Askew, [4], las situaciones estresantes actúan como factor desencadenante de los trastornos de ansiedad en el perro, condicionando claramente su bienestar y el de su propietario [4].

La ansiedad es la emoción universal más común que puede presentarse a lo largo de la vida de un individuo [13,18]. El estado ansioso es considerado un estado patológico mayor, pues invalida considerablemente al individuo, modificando las relaciones que el perro establece con el entorno, sus congéneres y el hombre [23,36]. Por otro lado, diferentes estímulos provenientes de situaciones que producen miedo, pueden ser evocadores de estados ansiosos, pues todas aquellas situaciones que producen estrés, forman parte del origen de los estados de ansiedad [13,17].

Overall [32] observó que los trastornos como la ansiedad por separación, las fobias y la agresividad pueden estar relacionados con conductas de miedo y ansiedad. Aunque se conoce el impacto que estos problemas tienen sobre las interacciones de los perros con sus compañeros humanos y otros animales, actualmente los efectos sobre el bienestar físico y mental son menos estudiados [33].

Uno de los trastornos que ha recibido mayor atención en los últimos años, debido a sus implicaciones en salud pública es la agresividad [1], pues es la entidad más comúnmente reportada, además de ser la más consultada como problema de comportamiento por el propietario [42].

Estudios realizados en diferentes especies corroboran la existente relación entre la ansiedad y la agresividad [22,43,49]. Sin embargo, existen pocos estudios que estudien la relación de estos dos trastornos en veterinaria. Diferentes autores reportan que los períodos prolongados de ansiedad favorecen que el individuo sea incapaz de inhibir los impulsos agresivos, y la conducta agresiva puede expresarse como una forma de regular los niveles de ansiedad en los animales [8, 21].

Los trastornos de agresividad y ansiedad deben tratarse en el perro instaurando programas de reducción del estrés, con el objetivo de mejorar la habilidad de los perros para hacer frente a situaciones conflictivas. Además de la terapia conductual, los medicamentos se han desarrollado para promover y acelerar la tasa de recuperación de los animales, debido a que permiten la implementación de las terapias de modificación de la conducta, al disminuir los estados ansiosos que interfieren en el aprendizaje [25].

Las benzodiazepinas constituyen el grupo farmacológico más empleado en el tratamiento de la ansiedad [15,27]. Son altamente eficaces en el manejo de la ansiedad y presentan un amplio índice terapéutico, por lo que se consideran fármacos seguros [6,19]. Poseen propiedades ansiolíticas, relajantes e hipnóticas. Actúan como ansiolíticos cuando son administrados a dosis moderadas, facilitando la interacción social [33] y permitiendo el tratamiento de estados relacionados con el miedo, las fobias y la ansiedad en los animales de compañía [28]. Además de su efecto ansiolítico, la gran mayoría poseen efectos sedantes, anticonvulsivantes y miorrelajantes, lo cual permite atenuar los signos producidos por el miedo, la frustración, o la incapacidad que puede tener el perro para adaptarse a un entorno desconocido [40].

Los diferentes tipos de receptores benzodiazepínicos se encuentran en el sistema límbico, en los centros de excitación del tallo encefálico, el cerebro, el hipocampo, la corteza y la médula espinal [14]. Cuando las benzodiazepina se unen a estos receptores, se produce una hiperpolarización de la célula, ocurriendo así la inhibición de neurotransmisión, lo que finalmente conlleva al alivio de la ansiedad, además de producirse los efectos sedativos, y de relajación muscular [15].

Por otro lado, la regulación de los estados de ánimo, por parte de las benzodiazepinas hace referencia a la acción que estas ejercen sobre el eje hipotalámico - pituitario- adrenal (HPA) [26,29]. Posiblemente, las benzodiazepinas inhiben la producción de la hormona liberadora de la corticotropina (CHR), lo que se traduce finalmente en una menor secreción de la hormona adenocorticotrófica (ACTH) en la glándula pituitaria, y por ende una menor producción de cortisol en las cortezas adrenales, y de ahí subyace su acción ansiolítica [27]. Igualmente las benzodiazepinas disminuyen el volumen de concentración de la acetilcolina, la noradrenalina, la serotonina y la dopamina. Dicha supresión de las vías serotoninérgicas y noradrenérgicas parece ser de particular importancia en la relación con los efectos ansiolíticos [3]. En el caso de los perros, las benzodiazepinas tienen una acción rápida y se metabolizan rápidamente disminuyendo así los estados de estrés y ansiedad sin deteriorar las funciones neurológicas. Actualmente están siendo usadas en combinación con otros fármacos (antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), con el objetivo de obtener un efecto inmediato hasta que los fármacos citados, comiencen a ejercer su efecto en el organismo [9,21].

Por otro lado, los ISRS (Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) se muestran promisorios en veterinaria [16], pues son apropiados para el tratamiento de conductas agresivas debido a su alta selectividad por los sistemas serotoninérgicos, lo que a su vez se relaciona con menor cantidad de efectos colaterales [15]. Se sintetizaron con el fin de lograr medicamentos más selectivos, y con la intención de generar un buen efecto terapéutico, pero sin tantos efectos secundarios [45]. Aunque en un primer momento se comercializaron para el tratamiento de la depresión [51] actualmente también son efectivos para el tratamiento de los problemas de agresividad, trastornos

compulsivos, y estados relacionados con el miedo y la ansiedad [11,15]. Los ISRS son un grupo diverso de agentes que comparten químicamente la capacidad de inhibir la captación presináptica de la serotonina en el sistema nervioso central (SNC) aumentando así los niveles de esta amina en dicha membrana [53]. La regulación de la serotonina y la norepinefrina tiene un papel central en el tratamiento de los trastornos de ansiedad. Sin embargo, la etiología exacta y el mecanismo por el cual aumenta la neurotransmisión de la serotonina, sigue siendo poco claro [16], aunque se sabe que los receptores 5-HT<sub>1A</sub> juegan un importante papel en la autorregulación del sistema serotoninérgico. Al darse la estimulación de los receptores de serotonina, ocurre la apertura de los canales de potasio en la membrana celular y por consiguiente se da la hiperpolarización de la célula [50]. Debido a la gran especificidad que los ISRS poseen por los receptores serotoninérgicos, no existen reacciones muscarínicas, y por tanto carecen de efectos colaterales tales como sedación, hipotensión y somnolencia [15].

En perros, los ISRS se han utilizado en trastornos del comportamiento tales como: la ansiedad por separación, la agresividad por conflicto, los trastornos compulsivos y los miedos [40,44]. Fármacos como la fluoxetina han sido útiles en el tratamiento de la agresividad intraespecífica, combinada con un programa de modificación de conducta diseñado para enseñar al perro a relajarse [37,47].

Por ello, es necesario el estudio de los trastornos de ansiedad y de agresividad, con el objetivo de conocer la fisiopatología de estos trastornos, y ayudar así al desarrollo de nuevas terapias ansiolíticas que mejoren la relación del dueño con su perro, lo que finalmente, se traducirá en una disminución del estrés y la preocupación del propietario, disminuyendo así los índices de abandono y los procesos de eutanasia [9,22].

Debido a lo anteriormente expuesto, el objetivo de este estudio fue evaluar el uso de alprazolam unido a fluoxetina, y a un programa de modificación de conducta para el tratamiento de los trastornos relacionados con la ansiedad en perros. Esta investigación forma parte de una serie de estudios [21,43] donde el objetivo principal es identificar que benzodiazepina se comporta mejor frente a los trastornos relacionados con la ansiedad en los perros.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Sujetos

Inicialmente, 40 perros diagnosticados con problemas de ansiedad participaron en el estudio. Sin embargo, cinco de ellos fueron retirados entre el inicio y las seis primeras semanas (sem) del tratamiento, debido a que los dueños no aportaron ningún tipo de información durante los seguimientos.

Los criterios de inclusión en este estudio fueron: tener algún signo de ansiedad (inquietud, tensión muscular, vocalización,

hiperactividad, apego, respuesta de huida, falta de atención, nerviosismo, temblores, constante estado de alerta) [5,43], mientras que los criterios de exclusión fueron: tener alguna patología médica, estar en estado de preñez y/o lactancia y haber recibido previamente medicación ansiolítica o terapia de modificación de conducta.

En la muestra final n=35 (19 machos y 16 hembras) se diagnosticaron una serie de trastornos del comportamiento relacionados con la ansiedad. Los detalles clínicos que permitieron el diagnóstico se presentan en la TABLA I. Gran variedad de razas estuvieron representadas y la edad de los perros estuvo comprendida entre los 9 meses y los 6 años.

Posteriormente, Médicos Veterinarios especialistas en etología clínica realizaron un cuestionario durante la consulta de comportamiento, con el objetivo de corroborar el motivo de consulta relacionado con alteraciones ansiosas [19,34,48]. Dichas alteraciones podían o no estar relacionadas con agresividad, aunque los signos de ansiedad siempre debían estar presentes.

Una vez realizado el diagnóstico mediante el cuestionario de consulta estandarizado [19,34, 48] y las pruebas observacionales realizadas por el clínico, los perros fueron agrupados en dos categorías diagnósticas: perros ansiosos agresivos (n=15) y perros ansiosos no agresivos (n=20). Los trastornos de ansiedad estuvieron representados por patologías como: ansiedad por separación, miedos, ansiedad generalizada, miedo a ruidos, trastornos compulsivos y miedo a otros perros. Por otra parte, los trastornos de agresividad se representaron en la agresividad posesiva, por miedo, durante el juego, por dominancia y entre perros (TABLA I).

Los procedimientos realizados con los animales, estuvieron de acuerdo con la legislación de protección animal Directiva 86/609/EEC y el Real Decreto 53/2013. El estudio cumplió con las medidas propuestas en materia de bioética y bienestar animal. Además los propietarios fueron informados estando de acuerdo en participar en el estudio y firmaron la correspondiente autorización.

### Tratamiento farmacológico y programa de modificación de conducta

Los perros recibieron alprazolam vía oral a una dosis de 0,07mg/kg, una vez al día (d) durante cuatro sem en horario de mañana. Simultáneamente se administró clorhidrato de fluoxetina a dosis de 1,0 mg/kg vía oral cada 24 horas (h) en la mañana, durante diez sem. Estas dosis no variaron en ningún momento a lo largo del tratamiento.

Todos los perros recibieron el mismo tratamiento de modificación de conducta. Lo que a su vez permitió un entrenamiento básico de obediencia para mejorar la confianza y la relación con el propietario. El tratamiento de modificación conductual comenzó el primer d después de la evaluación del problema de comportamiento acompañando al tratamiento farmacológico. Dicho plan cuenta con tres fases complementarias entre sí, cuyo objetivo es ignorar las conductas no deseadas y recompensar los comportamientos deseados incompatibles con estados ansiosos.

**TABLA I**  
**DETALLES CLÍNICOS DE TREINTA Y CINCO PERROS TRATADOS POR ESTADOS DE ANSIEDAD**

Caso	Sexo	Edad (meses)	Motivo de consulta	Tipo de trastorno	Categoría diagnóstica
1	M	9	Destrucción, eliminación inapropiada	AS	NAgresivo
2	H	16	Miedo, respuestas de escape	Miedo	NAgresivo
3	H	24	Nerviosismo, destructivo al quedarse solo	AS	NAgresivo
4	M	15	Nerviosismo, vocalización	AG	NAgresivo
5	M	12	Vocalización, destructivo al quedarse solo	AS	NAgresivo
6	M	30	Agresividad, miedo a extraños	AGG por miedo	Agresivo
7	M	36	Destrucción, eliminación al quedarse solo	AS	NAgresivo
8	M	36	Agresividad con los propietarios	AGG por dominancia	Agresivo
9	M	12	Agresividad con los propietarios	AGG por juego	Agresivo
10	H	24	Agresividad, miedo a extraños	AGG por miedo	Agresivo
11	H	22	Destrucción, nerviosismo	AG	NAgresivo
12	H	72	Miedo a ruidos, respuestas de escape, eliminación	MR	NAgresivo
13	H	48	Agresividad a los propietarios	AGG por dominancia	Agresivo
14	M	60	Agresividad a extraños	AGG por miedo	Agresivo
15	H	66	Agresividad a los propietarios	AGG por dominancia	Agresivo
16	M	30	Agresividad a los propietarios	AGG por miedo	Agresivo
17	H	42	Agresividad a extraños	AGG por miedo	Agresivo
18	M	60	Agresividad a otros perros machos	AGG entre perros	Agresivo
19	M	24	Agresividad a los propietarios	AGG por dominancia	Agresivo
20	M	30	Nerviosismos, destructividad	AG	NAgresivo
21	H	62	Vocalización, destructividad al quedarse solo	AS	NAgresivo
22	M	16	Vueltas sobre sí mismo	DC	NAgresivo
23	H	10	Vocalización, nerviosismo	AG	NAgresivo
24	H	72	Miedo a ruidos y respuestas de escape	MR	NAgresivo
25	H	42	Nerviosismo, destructividad	AG	NAgresivo
26	H	48	Nerviosismo, vocalización	AG	NAgresivo
27	M	60	Vocalización al quedarse solo	AS	NAgresivo
28	H	36	Vocalización, destructividad al quedarse solo	AS	NAgresivo
29	H	27	Vocalización, destructividad al quedarse solo	AS	NAgresivo
30	M	24	Vocalización, eliminación al quedarse solo	AS	NAgresivo
31	M	10	Agresividad, miedo a extraños	AGG por miedo	Agresivo
32	M	11	Agresividad con los propietarios	AGG por dominancia	Agresivo
33	M	48	Agresividad con los propietarios	AGG por dominancia	Agresivo
34	H	36	Agresividad, miedo a extraños	AGG por miedo	Agresivo
35	M	13	Miedo a perros, respuestas de escape	Miedo a perros	NAgresivo

M = Macho; H = Hembra; AS = Ansiedad por separación; AG = Ansiedad generalizada; DC = Desorden compulsivo, AGGd = Agresividad por dominancia; AGGj = Agresividad por juego; AGGm = Agresividad por miedo; AGGp = Agresividad entre perros; MR = Miedo a ruidos; MP = Miedo a perros; NAgresivo = Perro ansioso agresivo; Agresivo = Perro ansioso no agresivo.

En la primera fase se le pidió a los propietarios que, no recompensaran de forma involuntaria los comportamientos no deseados. En la segunda fase se les pidió que siguieran un programa de modificación de conducta pasivo, diseñado para enseñar al perro a sentarse en silencio, mirar a la persona con quien quisiera interactuar, y esperar a las señales. Si el comportamiento apropiado se llevaba a cabo, debía ser recompensado. Los perros recibieron entrenamiento de obediencia básica para incrementar su confianza y mejorar la comunicación entre el perro y el propietario. Esta etapa incluyó: (1) recompensar los comportamientos relajados; (2) eliminar el refuerzo no intencional de los comportamientos ansiosos tranquilizando o acariciando al perro cuando mostraba signos clínicos de miedo o ansiedad; (3) implementar una rutina de comida y horarios de juego; y finalmente (4) dedicar 20 minutos (min) al día en cuatro sesiones (de cinco min. cada una) a jugar, o interactuar activamente con el perro. Finalmente en la tercera fase, se le pidió a los dueños que comenzaran el programa de modificación de conducta activo, el cual está diseñado para enseñar al perro a relajarse y recompensarlo con comida o juego [21, 37, 43].

#### **Evaluación en la mejoría de los signos**

Los efectos de este tratamiento fueron evaluados desde el comienzo hasta la décima sem. de tratamiento. Se recogió información suministrada por los propietarios, teniendo en cuenta que los perros permanecieron con ellos, a lo largo de todo el estudio, en los 14d, 42d y 70d de tratamiento (períodos 1, 2 y 3). Dicha información fue recolectada por Médicos Veterinarios, los cuales fueron entrenados para recoger la información sin conocimiento previo de las respuestas del perro a la terapia.

De acuerdo a lo descrito por el propietario en los seguimientos en cuanto a los cambios en el comportamiento de su perro, el veterinario clínico teniendo en cuenta si los animales habían empeorado o mejorado con la terapia propuesta, realizó su valoración de la siguiente manera: 1, empeoraron (E); 2, sin cambios (SC); 3, ligera mejoría (LM); 4, mejoría moderada (MM); y 5, gran mejoría o eliminación (GM). Durante el período de seguimiento, los propietarios de los perros fueron preguntados acerca de su conformidad con el programa de tratamiento planteado. Al final de cada período (14d; 42d y 70d), se les hizo una serie de preguntas estándar para discutir el progreso del tratamiento y su conformidad con la terapia. La satisfacción del propietario fue evaluada como: 1, inadecuada; 2, variable; 3, buena; y 4, excelente [21, 43, 47].

#### **Análisis estadístico**

Los datos no siguieron una distribución normal, por lo que fueron analizados utilizando pruebas no paramétricas. Los valores obtenidos durante cada período fueron comparados con el test de suma de rangos de Wilcoxon y posteriormente se aplicó la prueba de correlación de Spearman para determinar las interacciones entre la satisfacción del propietario y las mejorías encontradas, durante cada período de tratamiento. Todos los análisis fueron realizados mediante el software SAS [46].

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

El objetivo de este estudio fue evaluar la combinación de alprazolam y fluoxetina, unidos a un programa de modificación de conducta, como tratamiento de los trastornos de ansiedad relacionados o no con signos de agresividad en perros.

La TABLA I muestra los signos clínicos de los 35 perros con diversos trastornos del comportamiento relacionados con estados de ansiedad. Una gran variedad de desórdenes de ansiedad con agresividad estuvieron representados en 15 perros (42,85%), mientras que 20 perros (57,14%) mostraron algún tipo de trastorno ansioso sin signos de agresividad.

Los trastornos del comportamiento que se presentaron con mayor frecuencia en la categoría de perros ansiosos agresivos fueron la agresividad por miedo (46%), seguido de la agresividad por conflicto (40%), la agresividad durante el juego (6,6%) y la agresividad entre perros (6,6%). En la categoría de perros ansiosos no agresivos, un 45% de los animales presentó ansiedad por separación, el 30% tuvo ansiedad generalizada, un 10% miedo a ruidos, 5% presentó trastornos compulsivos, otro 5% de los animales tuvo miedo generalizado y finalmente un 5% de los perros presentó miedo a perros.

Al observar la respuesta clínica al final del tratamiento según la categoría diagnóstica (TABLA II) el 77,14% (27 de 35 perros) de los animales de ambas categorías diagnósticas mostró algún tipo de mejoría. Y aunque un 73,33% (11 de 15 perros) pertenecientes a la categoría de perros ansiosos con agresividad mejoraron, existió un ligero incremento de mejorías (80%) en la categoría de perros ansiosos sin agresividad. Estos hallazgos coinciden con estudios realizados por Crowell-Davis y col. [9] y Vallejo [52] donde, las benzodiazepinas y los ISRS unidos a un tratamiento de modificación de conducta muestran una gran eficacia para el tratamiento de los problemas de ansiedad.

Por otro lado, si se analizan los resultados obtenidos en cuanto a la respuesta clínica de los animales al final del tratamiento según la categoría diagnóstica, se podrá ver como 8 de los 35 perros (22,86%) estudiados no mostraron ningún cambio en su conducta. Para autores como Askew [4] e Ibáñez y Anzola [21], lo ideal es la resolución completa del problema de conducta, aunque en ocasiones esto no es posible, debido a que diferentes factores ambientales contribuyen a que los signos clínicos no puedan ser controlados o eliminados. Es por ello que el cumplimiento y dedicación al plan de tratamiento por parte de los propietarios es fundamental para el éxito de la terapia.

Teniendo en cuenta que algunos autores reportan que las benzodiazepinas, pueden interferir con los procesos de aprendizaje en los animales [30,32]. Y que, en estudios posteriores realizados por Overall [38], se corrobora que el alprazolam al seguir la vía metabólica del N-desmetildiazepam interfiere en menor medida con los procesos de aprendizaje al no sedar al animal. En el presente estudio se seleccionó como agente benzodiazepínico el alprazolam, pues es importante

recordar lo que citan Askew [4] y Mills y Sherman [30] donde es fundamental reforzar un programa de modificación de conducta y aprendizaje para poder tratar los problemas de comportamiento en los perros.

Un hallazgo importante en el presente trabajo fue, que en ninguna de las dos categorías diagnósticas clínicas existieron empeoramientos de las conductas (TABLA II). A nivel de la clínica del comportamiento este hallazgo es de gran utilidad, ya que tradicionalmente se ha relacionado el uso de agentes benzodiazepínicos, como desencadenantes de las respuestas de empeoramiento en los signos, o desinhibición de la conducta agresiva [10, 24, 31].

**TABLA II**  
**RESPUESTA CLÍNICA AL FINAL DEL TRATAMIENTO (ALPRAZOLAM-FLUOXETINA Y PROGRAMA DE MODIFICACIÓN DE CONDUCTA) SEGÚN CATEGORÍA DIAGNÓSTICA**

	GM	MM	LM	SC	E
Agresivo	4	1	6	4	0
NAgresivo	5	3	8	4	0
Total	9	4	14	8	0
%	25.71	11.43	40.00	22.86	0

GM Gran mejoría; MM, Moderada mejoría; LM, Ligera mejoría; SC, Sin cambios; E, Empeoramiento; Agresivo, Perro ansioso agresivo; NAgresivo, Perro ansioso no agresivo.

Por otro lado, diferentes autores Brandwejn [7], Pageat [40], Mills y Sherman [30] observaron que los antidepresivos poseen

**TABLA III**  
**EVALUACIÓN DE LOS SIGNOS DE ANSIEDAD SEGÚN CATEGORÍA DIAGNÓSTICA, VARIABLE EDAD Y SEXO DE LOS ANIMALES, A LO LARGO DE LOS PERÍODOS ESTUDIADOS Y SUS DIFERENCIAS**

	Agg (n=15)	NAgg (n=20)	P	J (n=19)	A (n=16)	P	M (n=19)	H (n=16)	P
Período 1	2.5	2.0	0.19	2.2	2.2	0.84	2.1	2.3	0.45
Período 2	2.3	2.1	0.83	2.2	2.1	0.87	2.0	2.4	0.29
Período 3	2.3	2.5	0.72	2.6	2.2	0.41	2.3	2.6	0.40
D1	-0.2	0.1	0.22	0.0	-0.1	0.60	-0.1	0.1	0.71
D2	0.1	0.4	0.16	0.4	0.1	0.12	0.3	0.2	0.89
D3	-0.2	0.5	0.02	0.4	0.0	0.22	0.2	0.3	0.72
Cump	3.1	3.0	0.90	3.2	2.9	0.47	3.3	3.1	0.67

Agg = Perro ansioso agresivo; NAgg = Perro ansioso no agresivo; J= Jóvenes; A= Adultos; M= Machos; H= Hembras; Cump = cumplimiento del propietario con el plan de modificación de conducta; D1 = Diferencias en las mejorías entre los periodos 2 y 1; D2 = Diferencias en las mejorías entre los periodos 3 y 2; D3 = Diferencias en las mejorías entre los periodos 3 y 1; P = valor de probabilidad.

propiedades terapéuticas importantes que permiten controlar los estados de ansiedad en perros, incluso se sabe que son eficaces para el tratamiento de la ansiedad permanente de los animales. Sin embargo, Pageat [40] citó que la fluoxetina en algunas ocasiones parece no dar resultados muy consistentes en el perro, es por ello que se piensa que, este estudio aporta conocimientos acerca de la importancia de la utilización de una terapia combinada para tratar los problemas de ansiedad en el perro.

Hay que tener en cuenta que se han publicado un número considerable de artículos de investigación sobre estudios de laboratorio respecto a los efectos de las benzodiazepinas en humanos. Sin embargo, tan sólo se han hecho algunos estudios clínicos, o informes de casos en animales, pero la mayoría no permiten conocer la influencia de dichas sustancias en el cambio de las conductas en el individuo [10]. Es así como este estudio puede ayudar a conocer como las benzodiazepinas y los ISRS tipo fluoxetina, ayudan en la mejoría de los signos de ansiedad en perros.

En la TABLA III se muestra que no existieron diferencias significativas ( $P > 0,05$ ) en la evolución de los signos de ansiedad en cuanto al sexo y la edad de los animales en ninguno de los periodos estudiados ni en sus diferencias. Estos hallazgos coinciden con estudios previos realizados con otras benzodiazepinas (diazepam, clorazepato) [21, 43], donde al utilizar estos agentes farmacológicos no se vieron diferencias en la evolución de los signos de ansiedad durante todo el tratamiento entre los animales jóvenes, adultos, machos y hembras.

Si se analiza la categoría diagnóstica de los perros estudiados, se puede observar como al 14d; 42d y 70d, el tratamiento propuesto se comportó muy parecido en cuanto a la evolución de los signos de ansiedad en los tres periodos de tratamiento, en los animales ansiosos con y sin agresividad. Hay que tener en cuenta que los resultados obtenidos por el clínico al realizar la valoración, pudieron deberse en el 14d y 42d a la unión farmacológica del alprazolam y la fluoxetina, e igualmente pudieron ser el resultado del programa de modificación de conducta que acompañó al tratamiento.

En este estudio y tal como recomiendan autores como Marder [28], se utilizó una terapia combinada, debido a la necesidad de iniciar cuanto antes un tratamiento [35]. Además, teniendo en cuenta que la fluoxetina es útil para reducir los estados de ansiedad y mejorar los trastornos del comportamiento [23], pero sabiendo que tardan de 2 a 6 sem. en iniciar su efecto [2], una parte fundamental de este estudio fue que al utilizar alprazolam, el propietario notara las mejorías iniciales y estuviera más conforme con la terapia propuesta, lo que indirectamente permitiría que la terapia de modificación de conducta fuera mucho más exitosa, tal como lo reporta Overall [39].

Por otro lado, la evolución del tratamiento observada en las diferencias entre los distintos periodos (D1, D2 y D3) fue similar en D1 y D2 para ambas categorías diagnósticas (TABLA III). Sin embargo, al analizar los resultados obtenidos en la diferencia D3 (diferencias en la evolución de los signos entre los periodos 3 y 1 (70d y 14d, respectivamente), (TABLA III), pudo observarse que la terapia propuesta se comportó más satisfactoriamente en la categoría de perros ansiosos sin signos de agresividad (P=0,02). Esto puede justificarse, teniendo en cuenta la eficacia inmediata de las benzodiazepinas, que hace que sean particularmente útiles para el tratamiento de los trastornos de ansiedad, miedos o fobias [33,49]. Esta afirmación puede ayudar a explicar por qué en el presente estudio, las mejorías de los signos de ansiedad se presentaron en los perros ansiosos sin signos de agresividad, a lo largo de los tres periodos estudiados, corroborando así la capacidad ansiolítica del alprazolam. Además, estos resultados permiten observar como a partir del 14d, los animales empiezan a mostrar mejoría en sus signos, lo que corrobora la eficacia inmediata de las benzodiazepinas citada por otros autores [10,20].

Sin embargo, hay que tener en cuenta que en este estudio, el alprazolam también se administró con un ISRS (fluoxetina) por lo cual, dichas mejorías han podido deberse a la acción combinada de ambos medicamentos y al programa de modificación de conducta utilizado.

Finalmente, este estudio buscó conocer la satisfacción del propietario con la terapia propuesta durante los tres periodos de tratamiento. Para ello, se calcularon los coeficientes de correlación de Spearman para estudiar la relación existente entre las mejorías encontradas en los signos de ansiedad por parte de los veterinarios especialistas y la satisfacción de los propietarios al 14d; 42d y 70d de terapia (TABLA IV).

**TABLA IV**  
**COEFICIENTES DE CORRELACIÓN DE SPEARMAN, ENTRE LAS MEJORÍAS ENCONTRADAS Y LA SATISFACCIÓN DEL PROPIETARIO**

	ME (n=35)	Cump (n=35)	r	P
Período 1	2.20	3.03	0.55	0.0007
Período 2	2.17	3.03	0.70	< 0.0001
Período 3	2.40	3.03	0.81	< 0.0001

ME= Mejorías encontradas; Cump= Satisfacción de los propietarios; P= p valor de probabilidad.

Se pudo observar como en los tres periodos de estudio existió una relación positiva entre ambas variables. No obstante, en el periodo 1, 14d de tratamiento, el coeficiente de correlación fue de 0,55 (P= 0,0007), y posteriormente en los periodos 2 y 3, el coeficiente de correlación se incrementó hasta los valores de 0,70 y 0,81, respectivamente. Se puede ver que, aunque las mejorías reportadas por el clínico en los tres periodos no fueron muy altas, y que a lo largo de los tres periodos de tratamiento la satisfacción de los propietarios fue superior a la reportada por el clínico en cuanto a las mejorías de los signos de ansiedad, la correlación entre dichas variables fue aumentando a lo largo del tiempo. Dicho incremento pudo deberse al acompañamiento constante que tuvo el propietario durante los seguimientos, pues tal como cita Dehasse [12] es fundamental realizar un plan de acompañamiento al propietario durante el desarrollo del plan terapéutico, pues cuanto más guiado esté el dueño, mayor será su satisfacción y por tanto, el cumplimiento y la efectividad de la terapia. Sin embargo, la satisfacción al inicio del tratamiento mostrada por el propietario, no necesariamente pudo deberse al papel que desempeñó el alprazolam como agente ansiolítico, pues es fundamental tener en cuenta el efecto placebo que indirectamente acompañó al estudio, el cual, tal como reportan Mills y Sherman [30] puede interferir con los resultados. Por último, cabe mencionar que dichos hallazgos pudieron deberse a factores externos del ambiente y del propietario, por lo cual a pesar de que las mejorías encontradas por el clínico no fueron significativas, el propietario si se encontró satisfecho con la terapia propuesta.

## CONCLUSIONES

Debido a lo anteriormente expuesto y gracias a los hallazgos de este estudio se puede concluir, que el uso de una terapia combinada utilizando como benzodiazepina el alprazolam unido a la fluoxetina, podría beneficiar la implementación del programa de modificación de conducta, lo que finalmente ayudaría a disminuir los signos de ansiedad y ayudaría en la terapia de los trastornos del comportamiento relacionados. Este tratamiento ofrece mejores resultados en perros ansiosos no agresivos, corroborando así la acción ansiolítica del alprazolam. Además, esta terapia no muestra ningún riesgo de desinhibición de la

conducta agresiva, ya que en el presente estudio no empeoran los signos de ansiedad en los perros. Por otro lado, la terapia propuesta en esta investigación, podría permitir que el propietario se encuentre motivado para realizar el programa de modificación de conducta, ya que dichos agentes disminuyen los signos de ansiedad y por tanto, el propietario implementará más fácilmente la terapia propuesta, lo que finalmente se traduciría en un mayor éxito del tratamiento.

### AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen al servicio de Estadística de la Universidad Complutense de Madrid, por la asesoría prestada y a los veterinarios especialistas en comportamiento que realizaron los seguimientos con los propietarios del estudio. También agradecen al servicio de comportamiento animal de la Universidad Complutense de Madrid, por facilitar las instalaciones y todos los recursos para poder llevar a cabo las consultas de comportamiento.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] AMAT, M.; MANTECA, X.; MARIOTTI, V.; RUIZ DE LA TORRE, J.; FATJÓ, J. Aggressive behavior in the English cocker spaniel. **J. Vet. Behav.** 4(3):111-117. 2009.
- [2] AMAT, M.; CAMPS, T.; LE BRENCH, S.; TEJEDOR, S. Psicofarmacología. **Manual práctico de Etología Clínica en el perro**. 1a. Ed. España: Multimédica ediciones veterinarias. Pp 77-96. 2016.
- [3] ASHTON, H. Guidelines for the Rational Use of Benzodiazepines- When and What to Use. **Drugs.** 48(1):25-40. 1994.
- [4] ASKEW, H. Principios terapéuticos generales. **Tratamiento de los problemas de comportamiento en perros y gatos**. 2a. Ed. Argentina: Intermédica. 96 pp. 2005.
- [5] BEERDA, B.; SCHILDER, M.B.H.; VAN HOOFF, J.; DE VRIES, H.W. Manifestations of chronic and acute stress in dogs. **Appl. Anim. Behav. Sci.** 4(3-4):307-319. 1997.
- [6] BOUSSARD, M.; GASPAR, E.; LABRAGA, P.; DÓTTONE, A. Pautas terapéuticas de los trastornos de ansiedad. **Rev. Psiquiatr.** Urug. 66(2):130-152. 2002.
- [7] BRANDWEJN, J. Benzodiazepines for the treatment of panic disorder and generalized anxiety disorder. Clinical issues and future directions. **Can. J. Psychiat.** 38(4):109-113. 1993.
- [8] CICCHETTI, D; NATSUKI, M.; GRANIC, I. The role of anxiety in the development, maintenance, and treatment of childhood aggression. **Dev. Psychopatholog.** 26(4):1515-1530. 2014.
- [9] CROWELL-DAVIS, S.; SEIBERT, L.; SUNG, W.; PARTHASARATHY, V.; CURTIS, T. Use of clomipramine, alprazolam, and behavior modification for treatment of storm phobia in dogs. **JAVMA.** 222(6):744-748. 2003.
- [10] CROWELL-DAVIS, S.; MURRAY, T. Benzodiazepinas. **Psicofarmacología Veterinaria**. 1a. Ed. Zaragoza, España: Editorial Acribia, S.A. Pp 37-88. 2006.
- [11] DE BOER, S.F.; KOOLHAAS, J.M. 5-HT1A and 5-HT1B receptor agonist and aggression: A pharmacological challenge of the serotonin deficiency hypothesis. **Europ. J. Pharmacol.** 526(1-3):125-139. 2005.
- [12] DEHASSE, J. Papel de la familia en la terapia del comportamiento. En: **Manual de comportamiento en pequeños animales**. Horwitz, D.; Mills, D.; Heath, S. (Eds). España: Ediciones. 204 pp. 2006.
- [13] DRESCHER, N. The effects of fear and anxiety on health and lifespan in pet dogs. **Appl. Anim. Behav. Sci.** 125(3-4):157-162. 2010.
- [14] DOBLE, A.; MARTIN, I. Multiple benzodiazepine receptors: no reason for anxiety. **Trends. Pharmacol. Sci.** 13:76-81. 1992.
- [15] DODMAN, N.; SHUSTER, L. Pharmacologic Treatment of fear and Anxiety in animals. **Psychopharmacology of Animal Behavior Disorders**. Dodman, N; Shuster, L (Eds). Malden MA, USA. Pp 122-140. 2000.
- [16] FITZGERALD, K.; BRONSTEIN, A. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Exposure. **Top. Companion. Anim. Med.** 28(1):13-17. 2013.
- [17] GÓMEZ, C.; SALDÍVAR, J.; RODRÍGUEZ, R. Modelos animales para el estudio de la ansiedad: Una aproximación crítica. **Salud Ment.** 25(1):14-24. 2002.
- [18] GROSS, J. Emotion regulation: past, present, future. **Cogn. Emot.** 13(5):551-573. 1999.
- [19] HSU, Y.; SERPELL, J.A. Development and validation of a questionnaire for measuring behavior and temperament traits in pet dogs. **J. Am. Vet. Med. Assoc.** 223(9):1293-1300. 2003.
- [20] HURLÉ, M.; MONTI, J.; FLÓRES, J. Fármacos ansiolíticos y sedantes. **Farmacología de los trastornos del sueño**. En: Flórez MJ.; Armijo, J.A.; Mediavilla, A. (Eds). Jesús Flórez, Juan Antonio Armijo y África Mediavilla. Farmacología Humana. 5a Ed. España: Elsevier Masson. 447 pp. 2008.
- [21] IBÁÑEZ, M.; ANZOLA, B. Use of fluoxetine, diazepam, and behavior modification as therapy for treatment of anxiety-related disorders in dogs. **J. Vet. Behav.** 4(6):223-229. 2009.
- [22] KRUK, M.; HALÁSZ, J.; MEELIS, W.; HALLER, J. Fast positive feedback between the adrenocortical stress response and a brain mechanism involved in aggressive behavior. **Behav. Neurosci.** 118(5):1062-1070. 2004.



- [23] LANDSBERG, G.; MELESE, P.; SHERMAN, B.; NEILSON, J.; ZIMMERMAN, A.; CLARKE, T. Effectiveness of fluoxetine chewable tablets in the treatment of canine separation anxiety. **J. Vet. Behav.** 3(1):12-19. 2008.
- [24] LANDSBERG, W.; UNTHAUSEN, L. Fármacos usados en la terapia conductual. En: **Manual de Problemas de Conducta en el perro y el gato**. Elsevier, editor. 2a Ed. 70 pp. 1998.
- [25] LOO, H.; ZARIFIAN, E.; BOULENGER, J.; DAVY, J. Psychotropic drugs. The drugs to prescribe. **La. Revue. du. Praticien.** 11:1043-1064. 1990.
- [26] LOUP, F.; WEINMANN, O.; YONEKAWA, Y. A highly sensitive immunofluorescence produce for analyzing the subcellular distribution of GABA (A) receptor subunit in the human brain. **J. Histochem. Cytochem.** 46(10):1129-1139. 1998.
- [27] MANTHEY, L. Determinants and consequences of long-term benzodiazepine use. Department of Psychiatry, Faculty of Medicine Leiden University Medical Center (LUMC), Leiden University. Países Bajos. Tesis de Grado. 350 pp. 2012.
- [28] MARDER, A. Psychotropic Drugs and Behavioral Therapy. **Vet. Clin. N. Am: Small Anim. Pract.** 21(2):329-342. 1991.
- [29] MCEWEN, B.; SAPOLSKY, R. Stress and cognitive function. **Curr. Opin. Neurobiol.** 5(2):205-216. 1995.
- [30] MILLS, D.; SHERMAN, B. Agentes psicotrópicos. En: **Manual de comportamiento en pequeños animales**. Horwitz, Mills, Heath Eds. España. Pp 381-400. 2006.
- [31] MOS, J.; OLIVIER, B. Quantitative and comparative analyses of proaggressive actions of benzodiazepines in maternal aggression of rats. **Psychopharmacol.** 97:152-153. 1989.
- [32] OVERALL, K. Terminology in behavioral medicine. Diagnosis, necessary and sufficient conditions, and mechanism. European Society of Veterinary Clinical Ethology. **Proceedings of the First International Conference on Veterinary Behavioural Medicine**. Londres. Inglaterra, 08/10. Pp 14-19. 1997a.
- [33] OVERALL, K. The use of clomipramine to treat canine separation anxiety. A placebo- controlled double-blind study. **BSAVA/WSAVA Clinical. Research. Abstracts.** 298 pp. 1997b.
- [34] OVERALL, K. Appendix A. Client Questionnaires. **Clinical Behavioral Medicine for Small Animals**. Pp 393-400. 1997d.
- [35] OVERALL, K. Pharmacologic Treatments for Behavior Problems. **Vet. Clin. N. Am: Small. Anim. Pract.** 27(3):637-665. 1997c.
- [36] OVERALL, K. Natural animal models of human psychiatric conditions: assessment of mechanism and validity. **Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.** 24(5):727-776. 2000.
- [37] OVERALL, K. Pharmacological Treatment in Behavioural Medicine: The Importance of Neurochemistry, Molecular Biology and Mechanistic Hypotheses. **Vet. J.** 162(1):9-23. 2001.
- [38] OVERALL, KL. Noise phobias in dogs. **BSAVA Manual of Canine and Feline Behavioural Medicine**. Pp 164-172. 2002.
- [39] OVERALL, K. That Dog Is Smarter Than You Know: Advances in Understanding Canine Learning, Memory, and Cognition. **Top. Companion. Anim. Med.** 26(1):2-9. 2011.
- [40] PAGEAT, P. Patología del comportamiento del perro. **Psicopatología General**. Pulso Ediciones S.A. España. Pp 45-101. 2000.
- [41] PARMIGIANI, S.; PALANZA, P.; RODGERS, J.; FERRARI, P. Selection, evolution of behavior and animal models in behavioral neuroscience. **Neurosci. Biobehav. Rev.** 23(7):957-970. 1999.
- [42] PÉREZ-GUISADO, J.; MUÑOZ-SERRANO, A. Factors linked to dominance aggression in dogs. **J. Anim. Vet. Adv.** 8(2):336-342. 2009.
- [43] PINEDA, S.; ANZOLA, B.; OLIVARES, A.; IBÁÑEZ, M. Fluoxetine combined with clorazepate dipotassium and behaviour modification for treatment of anxiety-related disorders in dogs. **Vet. J.** 199(3):387-391. 2014.
- [44] RAPOPORT, J.L.; RYLAND, D.H.; KRIETE, M. Drug treatment of canine acral lick. An animal model of obsessive-compulsive disorder. **Arch. Gen. Psychiatry.** 49(7):517-521. 1992.
- [45] ROJTENBER, S.L. Antidepresivos. **Depresiones y antidepresivos**. In: MPSA (Ed.). Argentina. Pp 73-85. 2001.
- [46] STATISTICAL ANALYSIS SYSTEM INSTITUTE (SAS). User's Guid. Sad Institute Inc. Cary. North Carolina. USA 2009.
- [47] SEKSEL, K.; LINDEMAN, M. Use of clomipramine in treatment of obsessive-compulsive disorders, separation anxiety and noise phobia in dogs: a preliminary, clinical study. **Aust. Vet. J.** 79(4):252-256. 2001.
- [48] SERPELL, J.A.; HSU, Y. Development and validation of a novel method for evaluating behavior and temperament in guide dogs. **Appl. Anim. Behav. Sci.** 72(4):347-364. 2001.
- [49] SHERMAN, B.; MILLS, D. Canine Anxieties and Phobias: An Update on Separation Anxiety and Noise Aversions. **Vet. Clin. N. Am: Small. Anim. Pract.** 38(5):1081-1106. 2008.

- 
- [50] SPROUSE, J.S.; AGHAJANIAN, G. K. Electrophysiological responses of serotonergic dorsal raphe neurons to 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>1B</sub> agonist. **Synapse**. 1:3-9.1987
- [51] STORK, C. Goldfrank's toxicologic emergencies. **Serotonin reuptake inhibitors and atypical antidepressants** 7a. Ed. New York. USA: McGraw-Hill. Pp 865-874. 2002.
- [52] VALLEJO, J. Trastornos de angustia. **Introducción a la Psicopatología y la Psiquiatría**. 7a. Ed. Barcelona España: Elsevier Masson. Pp 341-354. 2011.
- [53] YILMAZ, Z.; CESCHI, A.; RAUBER-LUTHY, C. Escitalopram causes fewer seizures ind human overdose tan citalopram. **Clin. Toxicol**. 48, 207-212. 2010.