

Informe Final 2016

Proyecto “ETO-NEURO-INMUNO-ENDOCRINOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD EN CANINOS Y FELINOS”

Número 1303

Investigadores:

Mentzel Rubén Eduardo (director)

Snitcofsky Marina (investigador principal)

RESUMEN

Introducción: Los trastornos de ansiedad se presentan a menudo junto con enfermedades físicas crónicas como dermatitis atópica y otras alergias de piel, enfermedad inflamatoria gastrointestinal, y trastornos urinarios o respiratorios.

Objetivo: Evaluar la asociación entre trastornos de ansiedad y enfermedades físicas crónicas.

Metodología: En 131 perros y 50 gatos (ambos sexos, diversas razas y edad de 0.5 a 12 años) diagnosticados con un trastorno de ansiedad, se evaluó la presencia de enfermedad física crónica inflamatoria. Se aplicó un test de Chi² para determinar asociación entre dichas condiciones, y se estimó el Odds Ratio (OR).

Resultados: El 71.76% de los perros presentó un trastorno de ansiedad generalizada (TAG) y el 28.24% ansiedad por separación (AS). El 46.56% del total de caninos ansiosos presentó una enfermedad física crónica (68.42% del grupo TAG y 24.32% del grupo AS). Se encontró asociación entre TAG y enfermedad física crónica (Chi-cuadrado 5,68; p=0.0172), con un OR de 3,18 (IC95%: 1,22; 8,25) para TAG sobre AS. El grupo TAG presentó 30.85% dermatitis atópica, 23.40% enfermedad gastrointestinal inflamatoria y 1.06% cistitis; y el grupo AS 13.51% dermatitis atópica, 10.81% enteritis y 2.7% cistitis.

En 50 gatos con trastornos de ansiedad (34% TAG y 66% ansiedades específicas felinas), el 34% presentó enfermedad física crónica. Dentro del grupo TAG se halló un 23.53% que presentó gastroenteritis, 5.88% dermatitis atópica, 5.88% cistitis y 5.88% asma. Mientras que en el grupo AEF se hallaron un 12.12% de pacientes con gastroenteritis, 6.67% dermatitis atópica y un 9.09% con cistitis.

Conclusiones: Dado que algunos factores emocionales pueden modular la respuesta inmune, a través de vías bioquímicas en común, y que la ansiedad parece estar asociada con una mayor predisposición a desarrollar enfermedades inflamatorias crónicas, proponemos que los trastornos de comportamiento deben ser abordados en forma integral, bajo la perspectiva Eto-Neuro-Inmuno-Endócrina (ENIE), en relación a la presentación clínica, patogénesis, diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

FUNDAMENTACIÓN

Los trastornos de comportamiento en los animales de compañía son un motivo de consulta cada vez más frecuente en la práctica veterinaria, además de representar el principal motivo de abandono y eutanasia de perros y gatos en todo el mundo. La especialidad de la medicina veterinaria que se ocupa del diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del comportamiento es denominada Etología Clínica Veterinaria, Zoopsiquiatría o Psiquiatría Animal, o Medicina Veterinaria Comportamental, y constituye la disciplina homóloga (en el sentido biológico de la palabra) a la Psiquiatría de la medicina humana.

Un trastorno de comportamiento, como toda enfermedad que afecta a cualquier sistema del organismo, produce falta de bienestar en el animal que lo padece, estimulando la aparición de emociones negativas, adversas o desagradables. Ha sido demostrado a través de varios estudios, que las emociones negativas pueden provocar, predisponer o intensificar una gran variedad de condiciones patológicas, cuya aparición y curso está influenciada y regulada por los sistemas de control, principalmente el sistema inmune. La producción de citoquinas proinflamatorias involucradas en varias condiciones patológicas puede ser directamente estimulada por las emociones negativas y por experiencias aversivas o estresantes. Además, las emociones negativas contribuyen a prolongar los procesos infecciosos y a dilatar la cicatrización de las heridas.

Sin embargo, hasta el momento no hay suficiente información bibliográfica que estudie los trastornos de conducta desde un punto de vista *integrativo*, es decir, que involucre a todos los sistemas de control del organismo. Por lo tanto, este trabajo pretende constituir un aporte novedoso al campo disciplinar de la Etología Clínica y de las Ciencias Veterinarias en general.

Proponemos el término "Etoneuroinmunoendocrinología" para su utilización como homólogo del término "Psiconeuroinmunoendocrinología" (PNIE), a modo de adaptación de la terminología utilizada en medicina humana, para su aplicación en medicina veterinaria. Puede definirse a la PNIE como el estudio de las interacciones entre los sistemas de control del organismo: psicológico, neurológico, endócrino e inmune, representados por el cerebro, las glándulas endócrinas y los órganos del sistema inmune, que establecen las relaciones entre las respuestas del comportamiento, neurales, endócrinas e inmunes. Se los denomina "sistemas de control" por estar dentro de sus funciones el manejo de los cambios fisiológicos de los diversos órganos y sistemas del organismo a fin de mantener la homeostasis, o para permitirle al organismo adaptarse a los cambios del medio interno o externo, es decir al ambiente en el que vive. La pérdida del equilibrio homeostático representa una interrupción en los procesos de interacción de estos cuatro sistemas, resultando en el inicio de síntomas que tipifican un cuadro patogénico o enfermedad.

Estos sistemas se encuentran íntimamente relacionados y comunicados, compartiendo un lenguaje común, ya que utilizan los mismos mediadores para comunicarse: neurotransmisores, neuromediadores, neuroreguladores, neuropeptidos, citoquinas, interleuquinas, hormonas y componentes intracelulares como segundos mensajeros. Estos mediadores son secretados por la célula emisora e impactan sobre los receptores específicos de la célula blanco, completando el proceso de comunicación. Se ha demostrado que existen células del sistema nervioso (neuronas) capaces de sintetizar y secretar neurotransmisores con función hormonal (neurohormonas), que las células del sistema endócrino sintetizan y secretan hormonas que actúan como neurotransmisores sobre el sistema nervioso central y el sistema inmune, y que el sistema inmune es capaz de liberar citoquinas con acción sobre las neuronas y las células de las glándulas endócrinas, además de sus células poseer neuroreceptores. Es decir, la interacción es multidireccional a través de los mismos mediadores, e impacta en receptores específicos ubicados en las membranas, citosol o núcleo de las células de los distintos sistemas de control.



Dada la estrecha interrelación entre los sistemas de control del organismo, que trabajan mancomunadamente para mantener la homeostasis y permitir la adaptación, resulta artificial la división en sistemas aislados. Sin embargo, y sólo con fines pedagógicos para facilitar su estudio, se los suele dividir en cuatro sistemas fundamentales que regulan el funcionamiento de los organismos superiores.

Debido a que, en los animales no humanos, no se ha podido comprobar la existencia de un psiquismo completamente desarrollado, se propone el reemplazo de los términos “**sistema psíquico, neuropsíquico o psicológico**” que se utilizan habitualmente en medicina humana, por “**sistema etológico o neuroetológico**”, que resultan más apropiados para su aplicación en animales no humanos, al referirse al sistema de control de la conducta. El control y la regulación de los comportamientos puede, a su vez, subdividirse en dos subsistemas etológicos principales: **Emocional**: El origen y el control de las emociones en todos los animales se encuentra en el sistema nervioso central (SNC), especialmente en las estructuras que conforman el sistema límbico; y **Cognitivo**: Procesos mentales ligados al aprendizaje, el procesamiento de la información, la formación de memorias y otras funciones ejecutivas superiores como ciertas “operaciones” mentales (reconocer, categorizar, clasificar, discriminar, diferenciar, seleccionar, orientarse en el espacio y recordar lugares, medir y pautar el tiempo). Estas funciones cognitivas dependen principalmente de la actividad de la corteza frontal y prefrontal.

Los sistemas de control del organismo en los caninos y felinos comprenden, por lo tanto, a los sistemas **etológico, neurológico, inmunológico y endocrinológico**. Se entiende, entonces, como Etoneuroinmunoendocrinología (ENIE) a la rama de la medicina veterinaria que estudia de manera integrativa y transdisciplinar la interacción e interrelaciones entre los sistemas de control y regulación del organismo, y que permite **estudiar la presentación de enfermedad como resultado de la ruptura o desequilibrio del sistema ENIE**.

Ya que el comportamiento de un animal es la respuesta del organismo como un todo ante variaciones del medio interno y/o externo, podemos ampliar la definición de ENIE como el **estudio de la interrelación entre los sistemas de regulación del comportamiento de un animal**. Y a las patologías del comportamiento de los animales, como una **alteración en la regulación y el control de la respuesta conductual por parte de los mencionados sistemas**.

Ha sido comprobado en animales no humanos la existencia de una etiología multifactorial para enfermedades que presentan signos predominantemente físicos, que comprende, entre otros factores, aspectos emocionales claramente identificables. Por lo tanto, es objeto de este proyecto estudiar y describir la presentación de enfermedades que cursan con signos tanto físicos como comportamentales, y que en su etiología se encuentran, entre otros, factores causales de tipo emocional.

Ha sido demostrada una mayor predisposición a padecer enfermedades inmunológicas en individuos (de cualquier especie) que presentan cuadros de estrés crónico o ansiedad. La ansiedad puede definirse como un estado emocional de anticipación de un daño o peligro inminente (interno o externo), acompañado de emociones desagradables y/o de síntomas somáticos de tensión. Cuando este estado emocional sobrepasa cierta intensidad o supera la capacidad adaptativa del individuo es cuando la ansiedad se considera patológica, siendo esta emoción persistente, incontrolable, excesiva, inapropiada y generalizada, generando respuestas fisiológicas y comportamentales sin valor adaptativo y provocando malestar significativo con signos físicos y conductuales. La ansiedad patológica se define como un estado reaccional, con manifestaciones comportamentales similares al miedo, en respuesta ante cualquier variación del ambiente (interno y/o externo) y donde existe una desorganización de los autocontroles. Se lo considera un estado de pérdida de las capacidades adaptativas. Cuando es una respuesta de anticipación exagerada por una percepción de amenazas que es desproporcionada respecto a la situación real. El estado ansioso se pone de manifiesto como una respuesta emocional de tipo defensiva ante un estímulo que no es identificable, pero del cual el animal no puede escapar o controlar, y que resulta irreversible, sin valor adaptativo e interfiere en la expresión de comportamientos normales y en la interacción con el entorno. En la etiopatogenia de los trastornos de ansiedad se incluye cierta predisposición genética (vulnerabilidad emocional, intolerancia a la novedad y a la frustración); alteraciones del desarrollo comportamental del individuo; experiencias tempranas inadecuadas, aversivas, traumáticas o ansiogénicas; ambiente pobre o privaciones sociales; conflictos de comunicación; interacciones sociales ambiguas; frustración; exposición a estrés crónico (factores estresores incontrolables e impredecibles) y alteraciones neurobioquímicas.

Se ha establecido a través de estudios epidemiológicos y experimentales que algunos factores emocionales pueden modular la respuesta inmune, como en el caso del estrés crónico (distrés) y ciertos trastornos afectivos, que han sido relacionado con inmunosupresión; y que esta vulnerabilidad inmunológica puede llevar a la presentación de enfermedad.

Los estudios en animales sobre aspectos PNIE demuestran la complejidad de las interacciones entre el comportamiento, el cerebro, el sistema endócrino, el sistema inmune y el patógeno; pudiendo incluso servir como modelo para la mejor comprensión de estas relaciones en el ser humano. Los antecedentes genéticos y ambientales del animal, su historia previa, el tipo de estímulo estresor y/o agente patógeno, y el tipo de respuesta inmune, son algunos de los factores que interactúan determinando la magnitud y dirección de la resultante enfermedad.

En animales no humanos se ha podido demostrar la relación causal de algunos factores o estados emocionales con la presentación de enfermedades inmunológicas y metabólicas. Las emociones relacionadas con la ansiedad son capaces de provocar la liberación de hormonas

hipofisarias y adrenales, incluyendo: catecolaminas (norepinefrina y epinefrina), corticotrofina (ACTH), cortisol, hormona del crecimiento (GH) y prolactina (PRL). Estas tienen múltiples efectos, incluyendo alteraciones en la función cardiovascular e inmune. La relación es bidireccional, siendo por ejemplo IL-6 un potente estimulador de hormona liberadora de corticotrofina (CRH), lo que lleva a un incremento de la actividad del eje HHA con la consecuente hipercortisolemia. Las emociones negativas, como la ansiedad, pueden afectar las células del sistema inmune y regular en más o en menos la secreción de citoquinas, lo cual promueve alteraciones neuroendócrinas que tienen consecuencias sobre el sistema inmune. Se ha demostrado, por ejemplo, que en el individuo ansioso existe un aumento en los niveles de IL-1 e IL-6 circulantes, junto con un incremento de la respuesta inmune de tipo celular. Se consideran enfermedades inmunológicas o inmunomediadas a todas aquellas patologías en las cuales existe:

- Inmunocompromiso, inmunodepresión o inmunosupresión: mayor susceptibilidad a padecer infecciones)
- Hipersensibilidad: reacciones exageradas del sistema inmune, como anafilaxia, asma alérgico, atopía, alergia alimentaria.
- Autoinmunidad: Enfermedades autoinmunes por formación de autoanticuerpos, por ejemplo anti β -endorfinas en cuadros depresivos
- Desregulación: cáncer, enfermedad intestinal inflamatoria, cistitis intersticial

Los trastornos de comportamiento relacionados con la ansiedad suelen presentarse junto con alteraciones o patologías físicas en los caninos y felinos, sin que se pueda diferenciar cuál de ellas es la patología primaria (si lo hubiera) o si son patologías comórbidas. Debido a que el miedo y la ansiedad causan una respuesta fisiológica de estrés en los individuos que lo padecen, y que esta respuesta de estrés está relacionada a cambios en la modulación hormonal e inmune, que predispone a la presentación de enfermedades, estas alteraciones emocionales y comportamentales pueden contribuir a acortar la duración de la vida. Existe evidencia que sugiere que el estado de estrés crónico que supone vivir con miedo o ansiedad puede tener efectos negativos en la salud y la duración de la vida del perro doméstico. El estrés emocional o físico prolongado ha sido asociado con un mayor estrés oxidativo y una disminución en la actividad de la enzima telomerasa (y por lo tanto una disminución en la longitud de los telómeros lo que lleva a la muerte celular temprana).

Se ha descrito, junto a los trastornos de ansiedad y fobias, la presentación de los siguientes cuadros clínicos:

- Dermatopatías: Dermatitis alérgicas (atópica, de contacto, alimentaria), alopecia / dermatitis / erosión / úlcera / granuloma / automutilación autoinflingidas (por lamido o rascado)
- Endocrinopatías: Hipotiroidismo (por lo general subclínico)
- Patologías del tracto gastrointestinal: Enfermedad intestinal inflamatoria (EII), diarreas intermitentes crónicas, vómitos crónicos, gastritis / úlceras gástricas, DTVG
- Patologías genitourinarias: Cistitis intersticial o idiopática felina, enfermedades del tracto urinario inferior (en caninos y felinos), pseudolactación (ginecomastia y galactorrea) en caninos

- Patologías respiratorias: Asma bronquial en felinos, colapso traqueal en caninos
- Patologías cardiovasculares: Síncope cardiogénico (por reflejo vagal)
- Patologías neurológicas: hidrocefalia, epilepsia, accidentes cerebro-vasculares

A partir del estado actual del conocimiento acerca de los trastornos de ansiedad en caninos y felinos, se estudiaron estas enfermedades comportamentales desde una óptica integrativa, abordando su presentación clínica, diagnóstico y tratamiento desde el punto de vista de cada uno de los sistemas de control y regulación del organismo, y de las relaciones e interacciones entre estos sistemas. Se estudió particularmente el desequilibrio entre los sistemas de control, que da lugar a la aparición de enfermedades que cursan con manifestaciones clínicas, tanto físicas como comportamentales, ya sea porque son de presentación comórbida o porque asientan sobre una base neurobioquímica común.

Como se ha enfatizado, las enfermedades comportamentales están estrechamente relacionadas con el desequilibrio en los sistemas de control del organismo, presentando signos comportamentales, con base emocional, y signos físicos que pueden deberse a factores predominantemente neurológicos, endócrinos o inmunes. Cabe destacar, entonces, la importancia de tener en cuenta para el diagnóstico, el pronóstico, el tratamiento y el seguimiento del paciente, a todos los sistemas de regulación y a su interrelación, de modo de poder evaluar al paciente como a un todo. La prevención y el diagnóstico precoz de los trastornos de comportamiento en los caninos y felinos domésticos, así como una adecuada crianza, un ambiente favorable y una estimulación apropiada, pueden disminuir la aparición de emociones negativas, mejorando la salud física y mental, en gran parte por su impacto positivo en la regulación inmune y neuroendócrina.

INTRODUCCIÓN:

La Eto-neuroinmunoendocrinología (ENIE) es la rama de la medicina veterinaria que estudia la interacción entre los sistemas de regulación del comportamiento, y que permite evaluar la presentación de enfermedad como resultado del desequilibrio de esta red ENIE. Se ha demostrado una mayor predisposición a padecer enfermedades inmunomediadas en individuos con cuadros de estrés crónico o de ansiedad, estableciendo que algunos factores emocionales pueden modular la respuesta inmune, pudiendo llevar a la presentación de enfermedad. Entonces, los trastornos de comportamiento de caninos y felinos pueden ser abordados para su diagnóstico y tratamiento desde este enfoque ENIE.

El estado de distrés que supone un trastorno de ansiedad puede tener efectos negativos sobre el equilibrio Eto-Neuro-Inmuno-Endócrino (ENIE), presentando signos físicos y/o bioquímicos que pueden deberse a factores predominantemente neurológicos, endócrinos o inmunes. El enfoque ENIE permite evaluar al paciente como a un todo, reconociendo las vías neurobioquímicas que los trastornos de comportamiento tienen en común con enfermedades de otros sistemas, para tenerlos en cuenta en el diagnóstico, los diferenciales, las comorbilidades, el pronóstico, el tratamiento y el seguimiento. También resulta importante considerar la predisposición a padecer ciertas enfermedades físicas crónicas, producto de la desregulación inmunológica, en individuos con determinado perfil comportamental, para mejorar la prevención, el diagnóstico precoz y la efectividad del tratamiento, tanto de la patología física como de la comportamental.

Ha sido demostrada una mayor predisposición a padecer enfermedades inmunológicas en individuos (de cualquier especie) que presentan cuadros de estrés crónico o ansiedad

(Sinclair 1933, Arias 1998). La ansiedad puede definirse como un estado emocional de anticipación de un daño o peligro inminente (interno o externo), acompañado de emociones desagradables y/o de síntomas somáticos de tensión. Cuando este estado emocional sobrepasa cierta intensidad o supera la capacidad adaptativa del individuo es cuando la ansiedad se considera patológica, siendo esta emoción persistente, incontrolable, excesiva, inapropiada y generalizada, generando respuestas fisiológicas y comportamentales sin valor adaptativo y provocando malestar significativo con signos físicos y conductuales. La ansiedad patológica se define entonces como un estado reaccional, con manifestaciones comportamentales similares al miedo, en respuesta ante cualquier variación del ambiente (interno y/o externo) y donde existe una desorganización de los autocontroles. Se lo considera un estado con pérdida de las capacidades adaptativas (Overall 1997; Pageat, 2000) por presentar una respuesta de anticipación exagerada frente a la percepción de amenazas, respecto de la situación real. El estado ansioso se pone de manifiesto como una respuesta emocional de tipo defensiva ante un estímulo que no es identificable, pero del cual el animal no puede escapar o controlar, y que resulta irreversible, sin valor adaptativo e interfiere en la expresión de comportamientos normales y en la interacción con el entorno (Overall 1997; Pageat, 2000). En la etiopatogenia de los trastornos de ansiedad se incluye cierta predisposición genética (vulnerabilidad emocional, intolerancia a la novedad y a la frustración); alteraciones del desarrollo comportamental del individuo; experiencias tempranas inadecuadas, aversivas, traumáticas o ansiogénicas; ambiente empobrecido o privaciones sociales; conflictos de comunicación; interacciones sociales ambiguas; frustración; exposición a estrés crónico (estresores incontrolables e impredecibles) y alteraciones neurobioquímicas primarias.

Los trastornos de ansiedad en caninos, como ocurre con todos los trastornos del comportamiento, se diagnostican en forma clínica a través de la consulta clínico-etológica, que comprende una extensa anamnesis, la observación del animal, la aplicación de criterios diagnósticos, el uso de cuestionarios y, en algunos pocos casos, ciertos exámenes complementarios. Es de interés encontrar herramientas que complementen y/o refuercen el diagnóstico de patologías comportamentales que cursan con estrés crónico o sobrecarga alostática, como es el caso de los trastornos de ansiedad, por lo que se ha buscado la presencia de biomarcadores y de enfermedades asociadas (comorbilidades).

A continuación se definen algunos términos que se utilizarán a lo largo del presente informe:

Ansiedad: Estado emocional de anticipación de un daño o peligro inminente (interno o externo), acompañado de emociones desagradables y/o de síntomas somáticos de tensión. Cuando este estado emocional sobrepasa cierta intensidad o supera la capacidad adaptativa del individuo es cuando la ansiedad se considera patológica, siendo esta emoción persistente, incontrolable, excesiva, inapropiada y generalizada, generando respuestas fisiológicas y comportamentales sin valor adaptativo y provocando malestar significativo con signos físicos y conductuales. Se volverá sobre este término y su definición en el posterior desarrollo de los trastornos de ansiedad.

Trastornos de Ansiedad: La ansiedad patológica se define como un estado reaccional con manifestaciones comportamentales similares al miedo, en respuesta ante cualquier variación del ambiente (interno y/o externo) y donde existe una desorganización de los autocontroles. Se lo considera un estado de pérdida de las capacidades adaptativas. Cuando es una respuesta de anticipación exagerada por una percepción de amenazas que es desproporcionada respecto a la situación real.

El estado ansioso se pone de manifiesto como una respuesta emocional de tipo defensiva ante un estímulo que no es identificable, pero del cual el animal no puede escapar o controlar, y presenta las siguientes características:

- Irreversible
- Sin valor adaptativo
- Interfiere en la expresión de comportamientos normales y en la interacción con el entorno

Clasificación (entidades clínicas):

- Ansiedades inespecíficas
 - a) Ansiedad paroxística o trastorno de pánico: se presenta con crisis de corta duración, y son más evidentes las manifestaciones físicas (neurovegetativas) que las comportamentales. Puede haber síncope.
 - b) Trastornos de Ansiedad Generalizada (TAG)
 - Intermittente: se presenta por períodos (intercalados con períodos de remisión de los signos), con manifestaciones neurovegetativas y conductuales, entre las que se destacan la agresión por miedo e irritativa. En los caninos se presenta más frecuentemente en aquellos con tendencia a tener un rango jerárquico subordinado.
 - Permanente: se presenta de manera continua, sin períodos de remisión, con menor cantidad de signos neurovegetativos, y predominio de signos comportamentales como la inhibición del comportamiento exploratorio y la presentación de actividades de sustitución. En los caninos se presenta más frecuentemente en aquellos con tendencia a tener un rango jerárquico dominante.
- Ansiedades específicas
 - a. Ansiedad por separación
 - b. Ansiedad del transporte
 - c. Ansiedades caninas
 - i. Ansiedad de desritualización
 - ii. Estereotipias por restricción
 - d. Ansiedades felinas
 - i. Ansiedad de cohabitación
 - ii. Ansiedad de desterritorialización
 - iii. Ansiedad por ambiente cerrado

Etiopatogenia: Comprende cierta predisposición genética (vulnerabilidad emocional, intolerancia a la novedad y a la frustración); alteraciones del desarrollo comportamental del individuo; experiencias tempranas inadecuadas, aversivas, traumáticas o ansiogénicas; ambiente pobre o privaciones sociales; conflictos de comunicación; interacciones sociales ambiguas; frustración; exposición a estrés crónico (factores estresores incontrolables e impredecibles) y alteraciones neurobioquímicas.

En los caninos las causas son principalmente de índole social, mientras que en los felinos se relacionan con componentes ambientales (interacciones con el contexto y sociales).

También se presenta en forma comórbida con otras enfermedades neuroendócrinas

Etopatología (procesos patológicos elementales): La alteración en el funcionamiento del sistema cerebral de defensa o sistema de inhibición comportamental (BIS, por sus siglas en inglés) produce un desbalance entre los sistemas motivacionales y una alteración del procesamiento cognitivo de la información, lo que lleva a los procesos patológicos de:

- Sensibilización (principalmente por alteración de la transmisión noradrenérgica)
- Anticipación: como consecuencia del estado de hipervigilancia permanente (por desregulación del sistema dopaminérgico)
-

Signos comportamentales:

- Aumento en las vocalizaciones (intensidad, frecuencia, duración): vocalización excesiva
- Aumento de la actividad exploratoria
- Hiperreactividad, hipervigilancia, hipermotricidad (“tríada H”)
- Agresión por miedo e irritativa
- Aumento de la conducta de marcación (urinaria, fecal, facial, podal)
- Alteración de la conducta social (hiperapego secundario)
- Alteraciones del sueño
- Actividades de sustitución (principalmente alopecia / dermatitis / granuloma por lamido)

HIPÓTESIS:

Proponemos que existe una asociación entre el perfil comportamental ansioso y la presentación de algunas enfermedades físicas crónicas inmunomediadas (principalmente afectando la piel, el tracto respiratorio, genitourinario y gastrointestinal), considerando a las emociones negativas como un factor de riesgo en la etiopatogenia de estas enfermedades.

Los mecanismos etiopatogénicos que subyacen a esta asociación, podrían ser los siguientes:

- Las alteraciones emocionales forman parte de los factores de riesgo de enfermedades crónicas inmunomediadas: por ejemplo, la asociación entre ansiedad y alergia podría deberse a que el individuo que padece un trastorno de ansiedad, que le produce una hipersensibilidad a los estímulos, puede también tener un menor umbral prurítico, sumado esto a la alteración en la liberación de neurotransmisores que son, a su vez, mediadores de la inflamación, como la histamina, lo que podría hacerlo más vulnerable a padecer alergias.
- La enfermedad física es uno de los factores predisponentes de la alteración emocional: por ejemplo, una dermatitis alérgica, al generar sensación de prurito, induce un alto nivel de irritabilidad en el individuo que la padece, pudiendo incluso interferir con el ciclo de sueño, y genera una sensación de incomodidad y/o preocupación constante, lo cual puede desencadenar un cuadro de ansiedad.
- Existe asociación genética entre el perfil emocional y la enfermedad inmunomediada, cuando las enfermedades están codificadas por genes ligados, y por lo tanto, cosegregan.
- Existen interacciones génicas (epistáticas o no epistáticas) entre los loci donde asientan genes que codifican o predisponen a la aparición de estas patologías.

- Existen interacciones epigenéticas (referido a la influencia del ambiente sobre la expresión de ciertos genes) que predisponen a la aparición de enfermedades comportamentales e inmunomediadas.
- La enfermedad física y la alteración emocional coexisten por compartir regiones anatómicas y/o mediadores y vías de señalización molecular en común.

Es probable que se trate de una combinación de todas las hipótesis antedichas, las cuales, de todos modos, resultarían difíciles de estudiar por separado.

OBJETIVOS GENERALES:

Se busca, a través de este proyecto, generar un aporte novedoso al campo disciplinar de la Etología Clínica y de la Medicina Veterinaria de pequeños animales, a partir de un abordaje integrativo de las patologías de los caninos y felinos que involucra las interrelaciones entre los sistemas de control del organismo que forman la red Eto-Neuro-Inmuno-Endócrina (ENIE). Se intenta promover el ejercicio de una medicina veterinaria integral u holística, que toma en cuenta al animal como un todo, evaluando la presentación de signos de enfermedad de manera integral, y considerando al organismo en sus tres niveles: físico, emocional y social, para tratar al paciente, y no sólo a la enfermedad que este padece.

Se plantea evaluar la presentación de enfermedad como resultado de la ruptura o desequilibrio entre los sistemas de control ENIE, que da lugar a las diversas manifestaciones clínicas, tanto físicas como comportamentales, ya sea porque son de presentación comórbida o porque asientan sobre una base bioquímica común.

OBJETIVOS PARTICULARES, Y SU CUMPLIMIENTO

Para el primer objetivo: *Poner a prueba la existencia de asociación entre el perfil comportamental de tipo ansioso y la aparición de enfermedades físicas crónicas comórbidas, fundamentalmente de etiopatogenia inmunomediada, en los caninos y felinos. Se utilizaron datos provenientes de pacientes propios (historias clínicas de pacientes caninos y felinos provistas por los investigadores participantes del proyecto, a partir de su práctica privada): Evaluación de casos clínicos que posean diagnóstico clínico-etológico de trastorno de ansiedad (ansiedad generalizada, ansiedad paroxística, ansiedades específicas de caninos y de felinos), buscando asociación con signos de patologías físicas crónicas con etiopatogenia inmunomediada y/o endócrina concomitantes. En esta primera etapa se presenta un análisis exploratorio de la población de pacientes con diagnóstico de ansiedad, mostrando las frecuencias de casos con presentación de patología física comórbida. Algunos casos clínicos emblemáticos fueron utilizados para presentaciones en formato poster en el congreso anual de AVEACA y en el congreso AVEPA-FIAVAC (ver ANEXO I: producción científica).*

Se realizó la evaluación de los casos clínicos que cumplieron con los criterios de inclusión y, en algunos casos, de sus correspondientes exámenes complementarios hematobioquímicos, estudiando luego la posible asociación entre algunas mediciones de laboratorio y el diagnóstico de ansiedad, como posibles candidatos a ser biomarcadores de dicha condición. Esto permitió obtener interesantes resultados que dieron origen a varias comunicaciones científicas y a idear un nuevo proyecto, como continuación del

actual, “Marcadores biológicos asociados al trastorno de ansiedad en caninos”, presentado a evaluación para el 2017.

Durante 2016 se continuó con el reclutamiento de casos clínicos de caninos y felinos con trastornos de ansiedad atendidos en la actividad privada y su correspondiente análisis exploratorio de la nosografía y presentación comórbida con enfermedades físicas crónicas inflamatorias o inmunomediadas. No pudo crearse aún Unidad de Etología Clínica del Hospital Escuela de la USAL, dado que el mismo aun no se ha inaugurado.

Para el segundo objetivo: *Generar un marco conceptual que permita considerar a las emociones como un factor de riesgo importante a tener en cuenta en la etiopatogenia de las enfermedades inmunomediadas, tanto para el diagnóstico etiológico como para el pronóstico y la evolución, especialmente en aquellos trastornos que afectan a la piel, el tracto respiratorio, genitourinario y gastrointestinal. Se realizó una exhaustiva búsqueda bibliográfica, que permitió elaborar un capítulo de libro y sendos trabajos de revisión para presentar en congresos nacionales e internacionales (ver ANEXO I: producción científica).*

Para el tercer objetivo: *Corroborar la existencia de predisposición a padecer ciertas enfermedades físicas crónicas de etiopatogenia inmunomediada, en individuos con perfil comportamental ansioso, lo que redundará en una mejora en la prevención, el diagnóstico precoz y la efectividad del tratamiento, tanto de la patología física como de la comportamental. Se realizó una selección de cuestionarios a aplicar en población general para determinar asociación entre perfil ansioso y patologías físicas crónicas inmunomediadas. En preparación de una etapa posterior de este proyecto, para poder trabajar con POBLACIÓN GENERAL de caninos y felinos, debimos definir los cuestionarios que serán dados a completar por los alumnos practicantes a los propietarios, para determinar el perfil comportamental del animal (ansioso o no ansioso) y la existencia de patologías físicas inmunomediadas, endócrinas o neurológicas diagnosticadas por el veterinario clínico de cabecera. Para evaluar el perfil temperamental, y en base a la revisión bibliográfica realizada, se decidió utilizar la sección 3 del cuestionario validado “Canine Behavioral Assessment and Research Questionnaire” (C-BARQ), desarrollado por Hsu y Serpell en “Development and validation of a questionnaire for measuring behavior and temperament traits in pet dogs”, Journal of the American Veterinary Medical Association, 2003. Este cuestionario ha sido posteriormente validado por diversos autores en estudios multicéntricos, y se utiliza ampliamente para evaluar distintos rasgos del temperamento. Su versión traducida al Español también está validada, lo que facilita mucho su aplicación en nuestro medio (se adjunta el cuestionario completo C-BARQ © en Español). Para determinar la presencia de patologías físicas crónicas inmunomediadas se elaboró una pequeña encuesta que será adicionada a las preguntas del C-BARQ relacionadas con el perfil ansioso (ver documento anexo “Encuesta patologías físicas”).*

Debido a que aún no se ha inaugurado en Hospital Escuela, quedan pendientes de poner en práctica los siguientes objetivos propuestos en el proyecto:

- 1) Aplicación de encuestas sobre presentación de signos correspondientes a enfermedades físicas crónicas inflamatorias o inmunomediadas en caninos y felinos que concurren espontáneamente al Hospital Escuela, con la colaboración de alumnos de la PFO orientación salud animal-pequeños animales
- 2) Aplicación del cuestionario validado adaptado al español C-Barq para determinación de temperamento ansioso en caninos y felinos que concurren

espontáneamente al Hospital Escuela, con la colaboración de alumnos de la PFO orientación salud animal-pequeños animales

- 3) **Análisis estadístico descriptivo de los resultados de la aplicación de las encuestas y cuestionarios, y posterior análisis estadístico comparativo (de asociación) entre la presentación de enfermedades físicas crónicas inflamatorias o inmunomediadas y perfil de temperamento ansioso en caninos y felinos que concurren espontáneamente al Hospital Escuela (“población general”)**

Para el cuarto objetivo: *promover entre los profesionales de la medicina veterinaria, a través de capacitaciones y cursos de posgrado o extensión, la evaluación del perfil comportamental de aquellos pacientes afectados con enfermedades crónicas (como dermatopatías alérgicas, alteraciones digestivas, inflamación de las vías urinarias, endocrinopatías, enfermedades autoinmunes, cáncer) para mejorar su pronóstico y tratamiento y, al mismo tiempo aumentar el conocimiento científico existente acerca de la asociación entre estas patologías y los perfiles comportamentales. Se prepararon clases especiales: “Eto-Neuro-Inmuno-Endocrinología” para la materia de grado Fisiología Animal de la carrera de Veterinaria USAL y para la Maestría en Psiconeuroinmunoendocrinología de la Universidad Favaloro, “Neurotransmisores” para la materia de grado Química Biológica de la carrera de Veterinaria USAL, ambas dictadas por la Dra. Marina Snitcofsky en 2014 y 2015; la presentación “Neurobiología de la ansiedad” en las V Jornadas de la AVLZ en Chile (Dra. Marina Snitcofsky); la conferencia “Signos Físicos de Patologías Comportamentales” en el XIV Congreso Nacional AVEACA y XI Congreso Iberoamericano FIAVAC en Buenos Aires (Dr. Mentzel).*

Para el quinto objetivo: *Integrar a los alumnos de la Práctica Final Orientada (PFO) en el proyecto: Se incorporaron a la oferta académica de cursos para alumnos de PFO las materias “Etología Básica”, “Etología Clínica” y “Etología Aplicada” (dictadas por el Dr. Rubén Mentzel), las cuales se dictaron en 2013, 2014, 2015 y 2016; y se incorporó el curso “Eto-Neuro-Inmuno-Endocrinología” (dictado por la Dra. Marina Snitcofsky dentro de los cursos de PFO en el 2015. Se presentó este proyecto a la comunidad científica y académica de la USAL en las II Jornadas de Investigación de la Escuela de Veterinaria en 2014 a través de la modalidad poster, y en la Jornada Interdisciplinaria de Investigación en 2015, como presentación oral. Se realizó una convocatoria entre los alumnos de la PFO para integrar el equipo de trabajo para aplicación de encuestas y cuestionarios a propietarios de caninos y felinos que concurren espontáneamente al Hospital Escuela o a clínicas asociadas a USAL*

Para el sexto objetivo: *Promover el bienestar de los animales de compañía a partir de la prevención de patologías comportamentales, por medio de la correcta educación y comunicación con los mismos, en el marco del Programa de Tenencia Responsable (propuesto para iniciarse en el año 2014, bajo la dirección de la Dra. Marina Snitcofsky), dentro del marco de los programas de Extensión de la Escuela de Veterinaria de la USAL. Se realizaron los Talleres de Tenencia Responsable, como actividad de extensión de la Escuela de Veterinaria USAL, junto con el programa PESCAR en 2013, 2014, 2015 y 2016.*

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Se realizó un estudio observacional de corte transversal a partir de la evaluación historias clínicas de pacientes caninos y felinos provistas por los investigadores participantes del proyecto en su práctica privada.

Muestreo: El muestreo fue no probabilístico por conveniencia a partir de todos los casos clínicos que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión definidos, que se hayan evaluado hasta la fecha de presentación del presente informe. Se obtuvieron 131 perros y 50 gatos, de ambos sexos, varias razas y mestizos, con edades comprendidas entre 0,5 y 12 años

Criterios de inclusión: En el presente proyecto se incluyeron todos los casos clínicos de caninos y felinos con trastornos de ansiedad, (ansiedad generalizada, ansiedad paroxística, ansiedades específicas de caninos y de felinos) diagnosticada a partir del examen clínico-etológico, y en ellos se buscó asociación comórbida con signos de enfermedades físicas crónicas de tipo inmunomediado y/o endócrinas.

Criterios de exclusión: Se excluyeron los casos que padecieran otras comorbilidades comportamentales (por ejemplo sociopatía, fobia, hiperactividad, etc.)

Estudios complementarios: En algunos pacientes evaluados durante 2014 y 2015, con diagnóstico clínico-etológico de ansiedad, en los cuales se sospechó de la presencia de una enfermedad endócrina o inmunomediada de presentación comórbida, se realizaron algunas determinaciones hematológicas y bioquímicas para esclarecer o confirmar el diagnóstico, y para intentar establecer moléculas candidatas a ser biomarcadores de ansiedad. Se realizaron las siguientes mediciones hemato-bioquímicas:

- Endocrinológicas: Relación cortisol/creatinina urinarios, glucemia, y perfil tiroideo incluyendo TSH, T4 y T4 libre, metabolismo lipídico
- Inmunológicas: leucograma (hemoograma completo) y globulinas.
- Metabólicas: lipidograma incluyendo Triglicéridos, Colesterol total y fracciones de colesterol HDL y LDL.

Análisis estadístico: Se realizó un análisis de asociación de tipo no paramétrico, a través de la prueba estadística de chi-cuadrado, que permite determinar si dos variables cualitativas están o no asociadas; y se aplicaron medidas de asociación epidemiológica como *Odds Ratio*. Se utilizaron los programas de estadística InfoStat, SPSS y GraphPad.

RESULTADOS:

Dividiremos los resultados en 3 secciones: la primera correspondiente al análisis exploratorio inicial, donde se definió la prevalencia de las distintas entidades nosológicas que se engloban dentro de los trastornos de ansiedad, y luego la presentación comórbida de manifestaciones físicas en caninos y en felinos.

En la segunda sección ahondamos en aquellas asociaciones más frecuentes entre las manifestaciones físicas crónicas con base inflamatoria y los trastornos de ansiedad.

En la tercera sección mostraremos los resultados de los estudios tendientes a establecer biomarcadores candidatos de carga alostática asociados a los trastornos de ansiedad, y los hallazgos más frecuentes en los análisis complementarios de laboratorio (hematología y bioquímica sérica).

Sección 1: Análisis exploratorio de casos de ansiedad

El análisis exploratorio de historias clínicas de pacientes diagnosticados con diversos trastornos de ansiedad, permitió conocer la distribución de frecuencias tanto de las distintas entidades nosológicas, como de las patologías físicas comórbidas de curso crónico y de etiopatogenia inmunomediada.

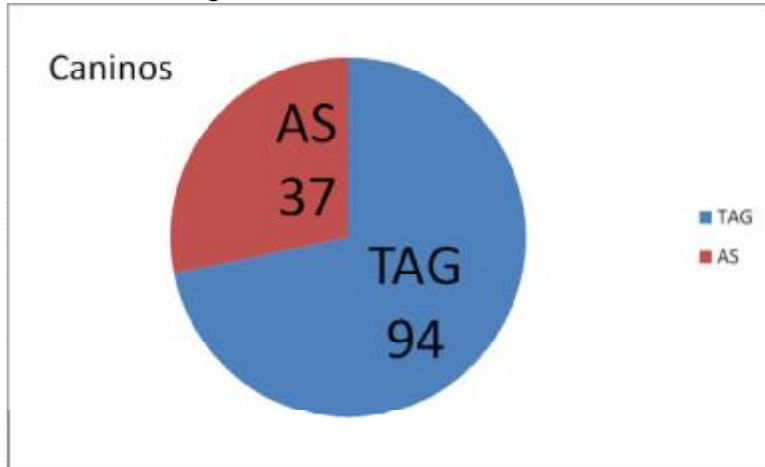
Se evaluaron caninos y felinos con diagnóstico clínico-etológico de trastorno de ansiedad (ansiedad generalizada-TAG-, ansiedad por separación-AxS- en caninos y felinos; y de desterritorialización-AD- , cohabitación-AC- o encierro-AE- en felinos) determinando por anamnesis, interconsulta con el veterinario clínico de cabecera derivante y/o estudios complementarios, la presencia comórbida de patologías inmunomediadas (alergias: atopía, alergia alimentaria; enfermedades autoinmunes; enfermedades inflamatorias crónicas (cistitis, gastritis, gastroenteritis-GE- o enfermedad intestinal inflamatoria-EII-), neurológicas/neurogénicas (epilepsia, colapso traqueal, síncope) y endocrinopatías (hipotiroidismo-HipoT4- o hipertiroidismo –HiperT4-).

Caninos (n=131)

Se evaluaron 131 caninos, de ambos sexos, diversas razas, de entre 6 meses y 12 años de edad, con trastornos de ansiedad diagnosticados mediante examen clínico etológico, a partir de criterios de necesidad y suficiencia

Nosografía: De 131 caninos diagnosticados con trastornos de ansiedad, el 71.76% presentó un trastorno de ansiedad generalizada (TAG) y el 28.24% ansiedad por separación (AS), un tipo de ansiedad específica. Ver Gráfico 1.

Gráfico 1: Nosografía de los trastornos de ansiedad en caninos

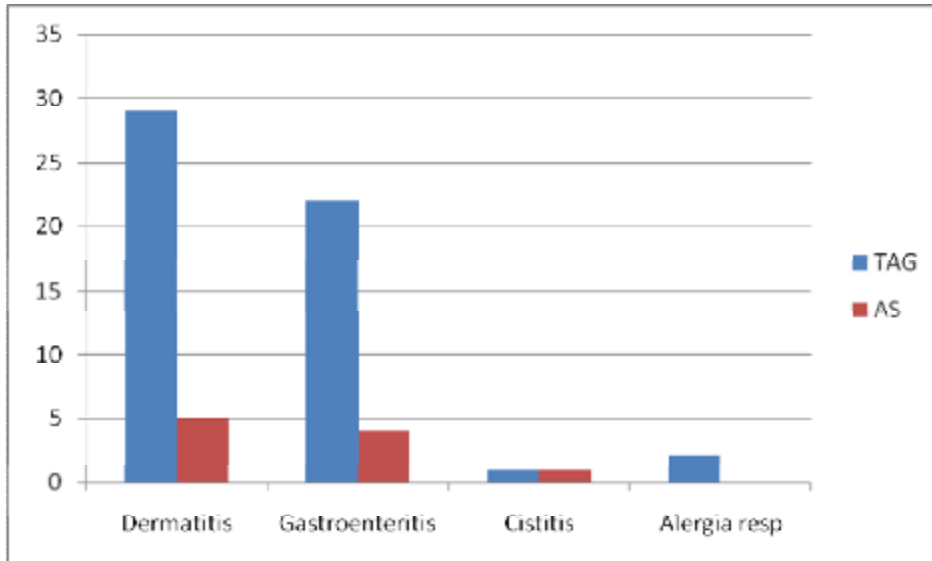


Comorbilidades: El 46.56% del total de caninos ansiosos presentó una enfermedad física crónica (68.42% del grupo TAG y 24.32% del grupo AS). Se encontró asociación entre TAG y enfermedad física crónica (Chi-cuadrado 5,68; $p=0.0172$), con un OR de 3,18 (IC95%: 1,22; 8,25) para TAG sobre AS. El grupo TAG presentó 30.85% dermatitis atópica, 23.40% enfermedad gastrointestinal y 1.06% cistitis; y el grupo AS 13.51% dermatitis atópica, 10.81% enteritis y 2.7% cistitis. Ver *Tabla 1* y *Gráfico 2*.

Tabla 1: Comorbilidad con enfermedades físicas crónicas inmunomediadas según nosografía en caninos con trastornos de ansiedad

Diagnóstico	Dermatitis	Gastroenteritis	Cistitis	Alergia resp	HipoT4	Autoinmune	Sin comorb físicas	Total
TAG	29	22	1	2	1	2	42	94
AS	5	4	1	0	1	0	28	37
	34	26	2	2	2	2	70	131

Gráfico 2: Principales manifestaciones físicas según nosografía en caninos con trastornos de ansiedad.

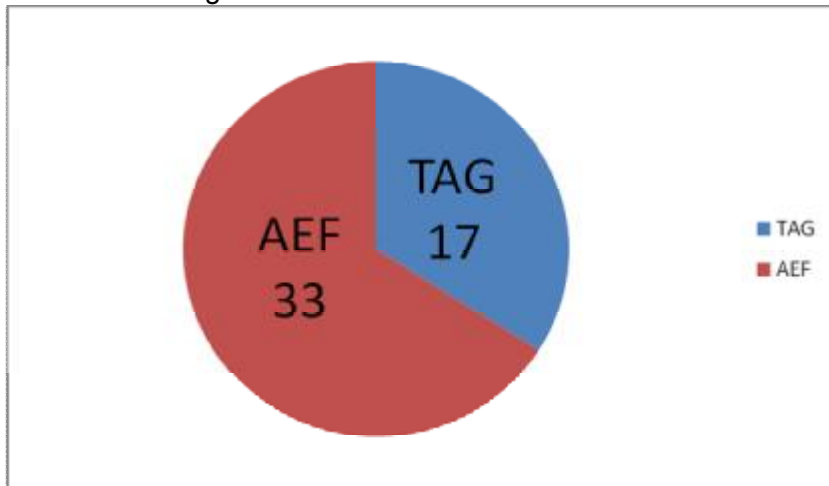


Se encontró asociación significativa entre TAG y enfermedad física crónica: Chi-cuadrado 5,68; $p=0.0172$, OR = 3,18 IC_{95%}: (1,22; 8,25)

Felinos (n=50)

Nosografía: Se evaluaron 50 felinos diagnosticados con trastornos de ansiedad: 34% TAG y 66% ansiedades específicas felinas (AEF). Ver Gráfico 3

Gráfico 3: Nosografía de los trastornos de ansiedad en feliinos

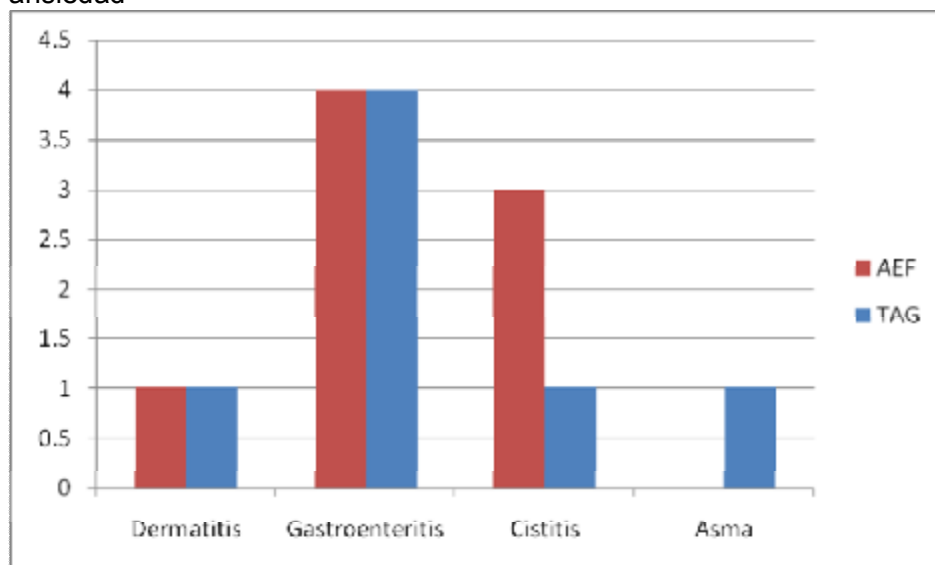


Comorbilidades: El 34% de los animales presentó enfermedad física crónica. No se encontró asociación estadística entre TAG y enfermedades físicas crónicas. Dentro del grupo TAG se halló un 23.53% que presentó gastroenteritis, 5.88% dermatitis atópica, 5.88% cistitis y 5.88% asma. Mientras que en el grupo AEF se hallaron un 12.12% de pacientes con gastroenteritis, 6.67% dermatitis atópica y un 9.09% con cistitis. Ver Tabla 2 y Gráfico 4.

Tabla 2: Comorbilidad con enfermedades físicas crónicas inmunomediadas según nosografía en felinos con trastornos de ansiedad

Diagnóstico	Dermatitis	Gastroenteritis	Cistitis	Asma	Sin comorb	Total
TAG	1	4	1	1	6	17
AEF	1	4	3	0	17	33
	2	8	4	1	23	50

Gráfico 4: Principales manifestaciones físicas según nosografía en felinos con trastornos de ansiedad



No se encontró asociación significativa entre TAG y enfermedad física crónica ($p > 0.05$).

Discusión y conclusiones para la sección 1:

Los caninos tienen una mayor prevalencia del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), que es un tipo de ansiedad inespecífica, crónica, persistente e insidiosa, cuyos signos se manifiestan sin poder reconocer un estímulo disparador. En los animales con TAG es muy frecuente (casi un 50%) la comorbilidad con enfermedad física crónica de tipo inmunomediada, lo que puede deberse a una sobrecarga alostática producto del estado emocional alterado de manera crónica y persistente, que repercute en el sistema inmune del individuo, haciéndolo vulnerable a la inflamación.

En cambio en los felinos, es más frecuente encontrar cuadros de ansiedad específica, relacionada con el ambiente físico y/o social, donde sí puede reconocerse un estímulo, contexto o situación disparador de los signos de ansiedad. Estos signos se manifiestan a menudo en forma de crisis. En los felinos no se encontró asociación entre el TAG y las enfermedades físicas crónicas, y, por el contrario, se encuentran coexistiendo formas de ansiedad específica con cuadros inflamatorios de presentación en forma de crisis, aunque recurrentes, recidivantes y con tendencia a la cronificación, como es la gastroenterocolitis inflamatoria, la cistitis intersticial o el asma bronquial. Estos cuadros también suelen relacionarse, en los felinos, con situaciones, contextos o eventos disparadores, al igual que las crisis de ansiedad. Los mecanismos subyacentes a la presentación de la constelación de signos físicos y comportamentales podrían ser compartidos, ya que existen vías y moléculas de señalización que son comunes a ambos sistemas.

Sección 2: Evaluación de las principales comorbilidades según el tipo de manifestación física

A partir de los resultados obtenidos en esta aproximación de tipo exploratoria, decidimos estudiar con detalle aquellas presentaciones que se manifestaron en mayor proporción, por lo que se evaluaron las siguientes comorbilidades o manifestaciones somáticas asociadas a los trastornos de ansiedad:

1) Manifestaciones gastrointestinales del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en caninos y felinos

Con el objeto de explorar la presentación de manifestaciones gastrointestinales inflamatorias en caninos y felinos con Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), se evaluaron 76 caninos y 15 felinos que a partir del examen clínico-etológico se les diagnosticó un TAG. Se consideran para el diagnóstico de TAG, como criterio de necesidad la presencia de hiperactivación autonómica, hipermotricidad, hipervigilancia y aumento de la exploración que interfiere con la interacción social normal; y como criterio de suficiencia la ausencia absoluta de estímulo disparador identificable (Overall 1997). En estos animales se determinó por anamnesis e interconsulta con el veterinario clínico de cabecera y/o estudios complementarios, la presencia de los siguientes signos gastrointestinales crónicos intermitentes (de por lo menos más de 2 semanas de evolución): Vómitos crónicos (alimenticios o glerosos), regurgitación (con o sin reingesta), diarrea crónica: defecaciones dispersas, blandas y mucosas; tenesmo, hematoquecia, esteatorrea. En todos los casos se descartaron etiologías parasitarias, infecciosas o por insulto dietético. Ante la sospecha de Enfermedad Intestinal Inflamatoria (EII) se realizaron estudios complementarios de imágenes (ultrasonografía y/o endoscopía) y análisis funcional de la materia fecal para diferenciar de insuficiencia pancreática exócrina u otra patología malabsortiva.

Resultados: *Caninos:* De los 94 caninos con TAG, 22 (23.40%) presentaron manifestaciones gastrointestinales: 15 de ellos (15.96%) con vómitos glerosos, vómitos alimenticios, episodios de hiporexia, y algunos episodios aislados de diarrea asociada a los vómitos, junto con imágenes ultrasonográficas compatibles con gastritis crónica. Los otros 7 caninos (7.45%) presentaron exclusivamente signos intestinales, con diarreas mucosas, tenesmo, esteatorrea y hematoquecia, y signos de inflamación de la mucosa gastrointestinal avaluados por ultrasonografía y/o endoscopía (según el caso), compatibles con Enfermedad Intestinal Inflamatoria (EII).

Felinos: De los 17 felinos con TAG, 4 presentaron signos gastrointestinales (23.53%). Siendo 2 de ellos vomitadores crónicos (11.76%) y los otros 2 presentando episodios de diarrea con hematoquecia a repetición (11.76%).

Discusión y conclusiones (1):

Las diarreas crónicas compatibles con EII que se presentan en animales con TAG se asemejan al cuadro clínico descrito en los seres humanos como "síndrome de intestino irritable", que se manifiesta con diarreas intermitentes con presencia de moco, hematoquecia y tenesmo. En los caninos está descrito que la EII es precipitada por situaciones de estrés (Leib, 2000). Se ha demostrado que la Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH) inhibe el vaciamiento gástrico por bloqueo de la motilina, y produce un incremento en la motilidad colónica y la eliminación fecal en perros, en respuesta al estrés crónico (Mahl, 1949).

También en animales con TAG se presenta dispepsia. Esta puede manifestarse por hiporexia, bostezos, eructos y vómitos. Esta sintomatología implica la participación de estructuras dopaminérgicas. Ha sido descrito que existe un aumento en la acidez gástrica y en el vaciamiento gástrico en perros bajo un estado de ansiedad crónica inducida experimentalmente (Beerda, 1997)

Un trastorno de comportamiento, como toda enfermedad que afecta a cualquier sistema del organismo, produce falta de bienestar en el animal que lo padece, estimulando la aparición de emociones negativas, adversas o desagradables. Estas emociones negativas pueden provocar, predisponer o intensificar una gran variedad de condiciones patológicas, cuya aparición y curso está influenciada por los sistemas de control del organismo, principalmente el sistema inmune. Se ha demostrado que en el individuo ansioso existe un aumento en los niveles de IL-1 e IL-6 circulantes, junto con un incremento de la respuesta inmune de tipo celular (mayor activación de macrófagos) (Kiecolt-Glaser et al., 2002).

Además, algunos signos neurovegetativos asociados a la ansiedad se deben a la activación de las vías dopaminérgica y neuropeptídica, principalmente a través del Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP), la Sustancia P, el Péptido Y. Estos últimos predominantemente ansiogénicos, con función periférica sobre el tracto gastrointestinal, aumentando la motilidad y las secreciones (Pageat, 2000; Ohi et al., 2008).

Proponemos que existe una asociación entre la ansiedad y la presentación de algunas enfermedades físicas crónicas, principalmente de etiopatogenia inflamatoria crónica (afectando la piel, el tracto respiratorio, el genitourinario y el gastrointestinal), considerando a las emociones negativas como un factor de riesgo en la presentación de dichas condiciones físicas. La producción de citoquinas proinflamatorias involucradas en esta y otras condiciones patológicas pueden ser directamente estimuladas por las emociones negativas y por experiencias aversivas o estresantes (Kiecolt-Glaser et al., 2002)

El estado de distrés que supone un trastorno de ansiedad puede tener efectos negativos sobre el equilibrio entre los sistemas de control del organismo, presentando signos físicos que pueden deberse a factores predominantemente neurológicos, endócrinos y/o inmunes.

Resulta importante reconocer las vías neurobioquímicas que los trastornos de comportamiento tienen en común con enfermedades de otros sistemas, para tenerlos en cuenta en el diagnóstico, los diferenciales, las comorbilidades, el pronóstico, el tratamiento y el seguimiento; así como considerar la predisposición a padecer ciertas enfermedades físicas crónicas en individuos con determinado perfil comportamental, para mejorar la prevención, el diagnóstico precoz y la efectividad del tratamiento, tanto de la patología física como de la comportamental

2) Comorbilidad entre trastornos de ansiedad y dermatitis atópica en caninos

Las alergias y los aspectos emocionales están estrechamente conectados. Prueba de ello es que la piel y el cerebro, que derivan del ectodermo, comparten factores bioquímicos que regulan respuestas tanto comportamentales como inflamatorias. La asociación entre enfermedades alérgicas y trastornos de ansiedad podría deberse a que en ambas patologías existe una alteración inmunológica, y una podría contribuir a la presentación de la otra, por medio de citoquinas proinflamatorias. Se ha encontrado asociación estadística entre trastornos de miedo excesivo y de ansiedad en caninos y enfermedades dermatológicas alérgicas e infecciosas (Dreschel N., 2010).

Con el objetivo de determinar la prevalencia de dermatitis atópica en perros ansiosos y describir su comorbilidad con los distintos tipos de ansiedad (específica e inespecífica), se determinó en los 131 caninos diagnosticados con trastornos de ansiedad, la presentación de dermatitis atópica, mediante diagnóstico por exclusión, en base a la manifestación de prurito generalizado (corporal y/o facial) sin patología dermatológica infecciosa o parasitaria primaria, y descartando alergia alimentaria. Se realizó la estadística descriptiva, la comparación de proporciones y el

análisis de datos categorizados para evaluar asociación entre el tipo de ansiedad y la presencia de dermatitis atópica ($\alpha=5\%$).

Resultados: El 21,57% de los caninos evaluados manifestaron dermatitis atópica. De los 131 caninos, 94 presentaron un trastorno de ansiedad generalizada (TAG), que es un tipo de ansiedad inespecífica, y 37 ansiedad por separación (AS), un tipo de ansiedad específica que se manifiesta en forma de crisis. La dermatitis atópica se diagnosticó en el 28.72% de los perros con TAG y en el 13.51% de los perros con AS. La comparación de estas proporciones no resultó estadísticamente diferente ($p= 0.0751$), y la presentación de dermatitis atópica resultó independiente del tipo de ansiedad (Chi^2 de *Pearson*= 2,075, $p=0,15$).

Discusión y conclusiones (2): Según datos bibliográficos, se estima que la prevalencia de dermatitis atópica en caninos se encuentra entre un 10% y un 15% (Hillier y Griffin, 2001). Esta condición es hereditaria, el 50% del riesgo de desarrollarla está determinado por el genotipo del individuo (Bizikova P. y col., 2015), e incluso se encontró un gen asociado (PKP2, que codifica para la Placofilina 2 de los desmosomas) en ovejeros alemanes atópicos (Tengvall K., 2013). En nuestro trabajo encontramos una prevalencia de dermatitis atópica superior a la reportada en la población general canina, especialmente en los perros con TAG. Los pacientes con altos niveles de ansiedad parecen más propensos a desarrollar procesos alérgicos, probablemente debido al estado de desregulación e hipo-respuesta del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal (HHA), con secreción de cortisol tónica atenuada, lo que lleva a un aumento en la secreción de citoquinas proinflamatorias. Se ha demostrado que en el individuo ansioso existe un aumento en los niveles de IL-1 e IL-6 circulantes, junto con un incremento de la respuesta inmune de tipo celular (mayor activación de macrófagos). Por otra parte, la vasodilatación, excitación autonómica y respuesta inflamatoria y/o anafiláctica mediada por citoquinas que se produce ante una reacción alérgica puede hacer a los individuos atópicos más vulnerables a sufrir trastornos de ansiedad; así como la molestia física que produce el prurito incrementaría la irritabilidad del individuo, contribuyendo como factor de riesgo a la presentación de alteraciones emocionales y del comportamiento.

Sección 3: Análisis de biomarcadores de los trastornos de ansiedad

Los mecanismos de alostasis permiten a los sistemas nervioso, endócrino (principalmente el eje hipotálamo-hipofiso-adrenal) e inmunológico, mantener la homeostasis y lograr la adaptación. El término carga alostática se emplea para cuantificar las modificaciones del organismo para adaptarse a los cambios externos o internos, de origen físico, emocional y/o social. En la respuesta alostática normal, el estímulo estresor induce una respuesta fisiológica que luego retorna al nivel basal. En situaciones de sobrecarga alostática, los estímulos estresores repetitivos, múltiples y/o prolongados podrían inducir respuestas no adaptativas, donde los cambios se mantienen en el tiempo, y no retornan a los niveles basales, provocando un funcionamiento inadecuado de los sistemas regulatorios eto-neuro-inmuno-endócrinos.

En seres humanos se utilizan como marcadores de carga alostática: 1) presión arterial sistólica, 2) diámetro cintura/cadera, 3) cortisol vespertino, 4) colesterol total y HDL, 5) hemoglobina glicosilada y fructosamina, y 6) catecolaminas en orina o en sangre.

El objetivo de este trabajo es buscar biomarcadores de carga alostática económicos y fáciles de medir en caninos diagnosticados con trastorno de ansiedad generalizada (TAG), para mejorar su diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

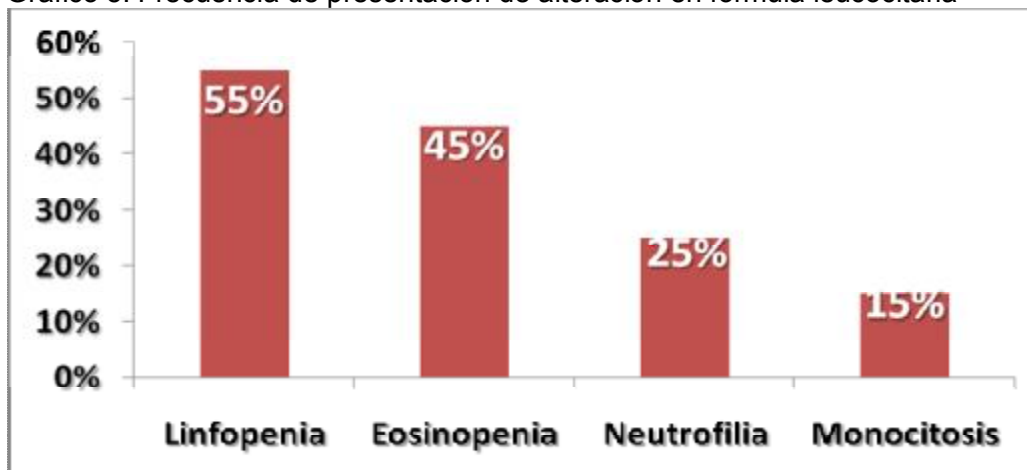
Veinte caninos diagnosticados con TAG fueron sometidos a diversas mediciones hemato-bioquímicas. Por motivos presupuestarios y/o metodológicos, en todos se midió hemograma completo, en 19 colesterol total, en 17 triglicéridos, en 9 colesterol total + fracciones HDL y LDL, y en 10 relación cortisol/creatinina urinaria en muestra única nocturna. Se realizó la estadística descriptiva y se analizó la existencia de correlación entre las mediciones de colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos (correlación de Pearson), y entre estas mediciones y la condición corporal del paciente (correlación de Spearman), trabajando con un nivel de significación del 5%.

Hematología:

1) *Leucograma:*

Analizando los leucogramas de los 20 perros con TAG, encontramos un 15% con el patrón clásico de leucograma de estrés (neutrofilia, linfopenia y eosinopenia). El hallazgo más consistente fue la linfopenia en el 55% de los casos, seguido de eosinopenia en el 45%, neutrofilia en el 25% y monocitosis en el 15%. Ver *Gráfico 5*

Gráfico 5: Frecuencia de presentación de alteración en fórmula leucocitaria



Clasificamos luego los leucogramas normales como "normal-bajo" (primer cuartil -C1-) o "normal-alto" (tercer cuartil -C3-), encontrando un 50% de los perros en el C3 de neutrófilos,

75% en C1 de linfocitos, 60% en C1 de eosinófilos y 20% en C3 de monocitos. Graficos 6, 7, 8 y 9

Gráfico 6: Clasificación recuento de Linfocitos

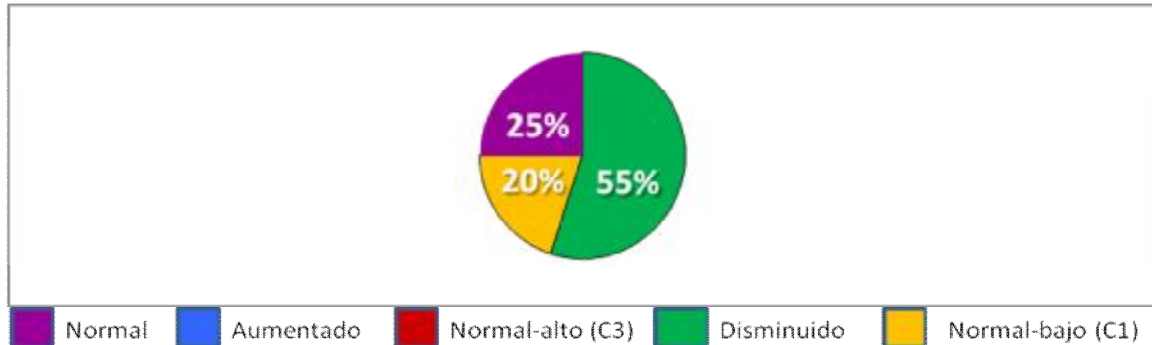


Gráfico 7: Clasificación recuento de Neutrófilos

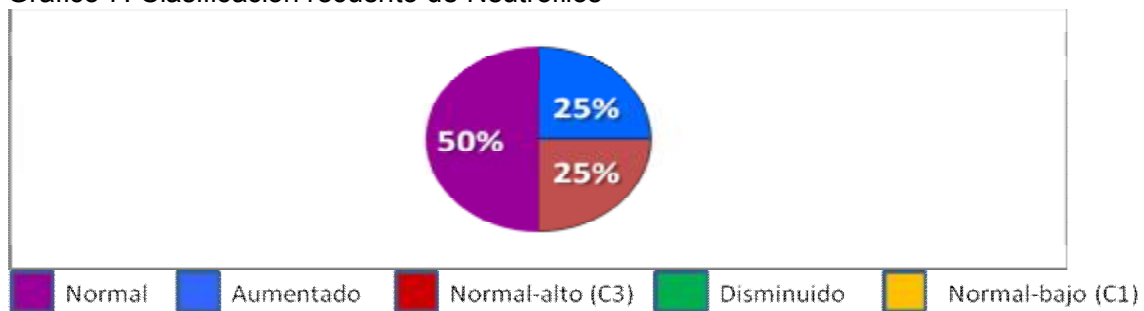
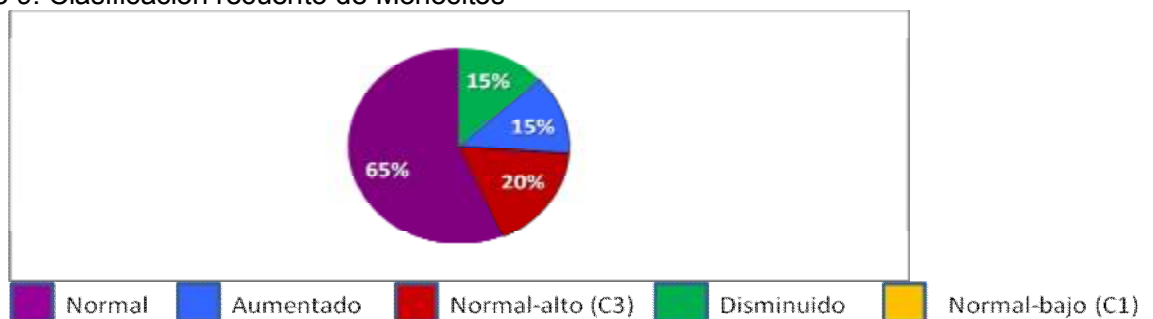


Gráfico 8: Clasificación recuento de Eosinófilos



Gráfico 9: Clasificación recuento de Monocitos



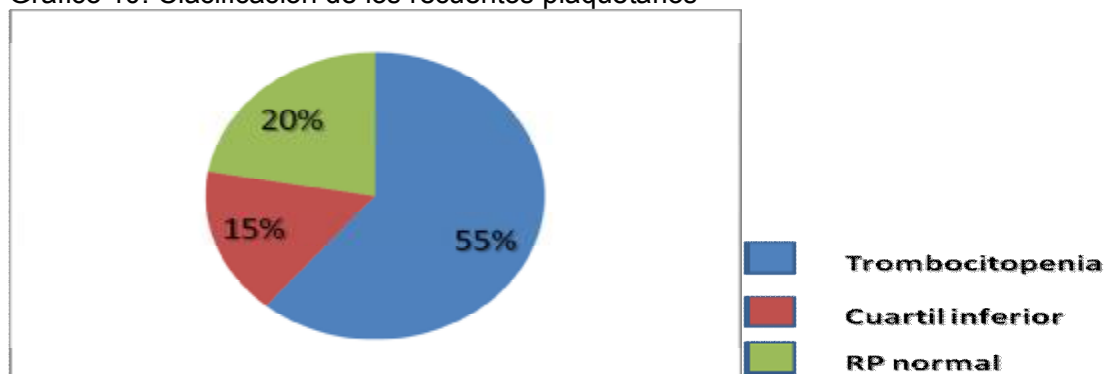
Aunque el leucograma de estrés es con frecuencia transitorio, los animales crónicamente estresados pueden tener un leucograma de estrés persistente, debido principalmente a un cambio de neutrófilos (y probablemente monocitos) del *pool* marginal al circulante, y un aumento de la liberación de la médula ósea de los neutrófilos, mientras que hay una disminución en salida de los linfocitos de los ganglios linfáticos, y una disminución de la liberación de eosinófilos de la médula ósea.

Proponemos, entonces utilizar cada recuento de leucocitos por separado, y clasificar tanto según valores anormales, como según la pertenencia al C3 ("normales-altos") o al C1 ("normales-bajos"), para estadificar a los pacientes con estrés crónico y complementar tanto al diagnóstico como al pronóstico del TAG.

2) Trombocitograma:

Una mención aparte merece el recuento plaquetario, ya que obtuvimos interesantes e inesperados hallazgos. Analizando los hemogramas de 20 perros diagnosticados con trastorno de ansiedad, encontramos trombocitopenia (recuento de plaquetas por debajo de 200.000/l) en 11 de ellos (55%), y otros 4 animales (20%) en el "límite inferior" del recuento normal de plaquetas (dentro cuartil inferior, por debajo de 275.000/l). Los pacientes estaban libres de infecciones y de hemoparásitos, y no estaban bajo ningún tipo de tratamiento farmacológico al tomar las muestras. Las mismas fueron tomadas con jeringa y aguja y los recuentos se realizaron tanto en forma automatizada como manual en el laboratorio. Ver Gráfico 10.

Gráfico 10: Clasificación de los recuentos plaquetarios



Ninguno de estos animales presentaba signos actuales de hemorragia (el recuento más bajo fue de 93.000, y el sangrado no se produce hasta que el recuento es inferior a 25.000/l), ni anemia o leucopenia. Sólo uno de los perros (Hembra Cocker Spaniel Inglés, 4 años de edad) tenía antecedentes de petequias y equimosis un año antes de su primera consulta comportamental, que fue tratada como una trombocitopenia inmunomediada, con prednisolona oral. De los pacientes con trombocitopenia, 1 tenía una "leucograma estrés" completo (neutrofilia, linfopenia, eosinopenia y monocitosis), 2 sólo presentaban además linfopenia y eosinopenia y 4 eran "límite" para algunos recuentos de leucocitos (ya sea dentro del tercer cuartil para los neutrófilos, y/o dentro de primer cuartil de linfocitos y eosinófilos).

La trombocitopenia se produce ya sea debido al aumento de la utilización periférica de plaquetas (aumento de la activación de plaquetas y/o agregación); aumento de la destrucción de las plaquetas (inmunomediada); aumento del secuestro de plaquetas (esplenomegalia); o disminución en la producción de plaquetas de la médula ósea (presentándose en general junto con anemia y/o leucopenia).

La ansiedad se asocia con elevada reactividad plaquetaria mediada por la serotonina, y gran activación plaquetaria simpatoadrenal través de receptores alfa2-adrenérgicos. Además, el

estrés emocional puede desencadenar una reacción inmunomediada a través de citoquinas proinflamatorias (IL-3, IL-6), causando la destrucción de plaquetas.

Dado que existen varios paralelismos entre las plaquetas y el cerebro, lo que las hace interesantes para el estudio de la neurobiología de los trastornos de conducta, se propone el recuento de plaquetas como un biomarcador útil para el diagnóstico de trastorno de ansiedad, incluso más consistente que leucograma estrés.

Bioquímica sérica:

1) Perfil lipídico:

El colesterol juega un papel clave en la estructura y las funciones de las membranas, y puede afectar la neurotransmisión. En los seres humanos se ha demostrado que la fisiopatología de los trastornos psiquiátricos puede generar marcadores biológicos. Sin embargo, esto no se había evaluado en perros con trastornos de la conducta.

El objetivo fue explorar los valores de colesterol total en sangre (Chol), y sus fracciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en perros con trastorno de ansiedad generalizada (TAG), y evaluar su correlación con la condición corporal (score corporal, rango de 1 a 5), y el nivel de triglicéridos (TG).

18 perros diagnosticados con trastorno de ansiedad fueron clasificados por sus condición corporal (1 a 5, ver Gráfico 11) y sus niveles de Chol, HDL, LDL y TG ("normales", "altos" o "bajos"), y luego se evaluó la existencia de correlación de Pearson (r) o Spearman (rs), según el tipo de variable, con un 5% de significación.

Resultados: Para el perfil lipídico, el 47,37% de los perros manifestaron hipercolesterolemia total, el 66,67% hiper-HDL y otro 66,67% hipo-LDL. Un 35,29% tuvo hipertrigliceridemia. Ver Gráficos 12 ,13, 14 y 15

Gráfico 11: Frecuencias de estados corporales 1 a 5

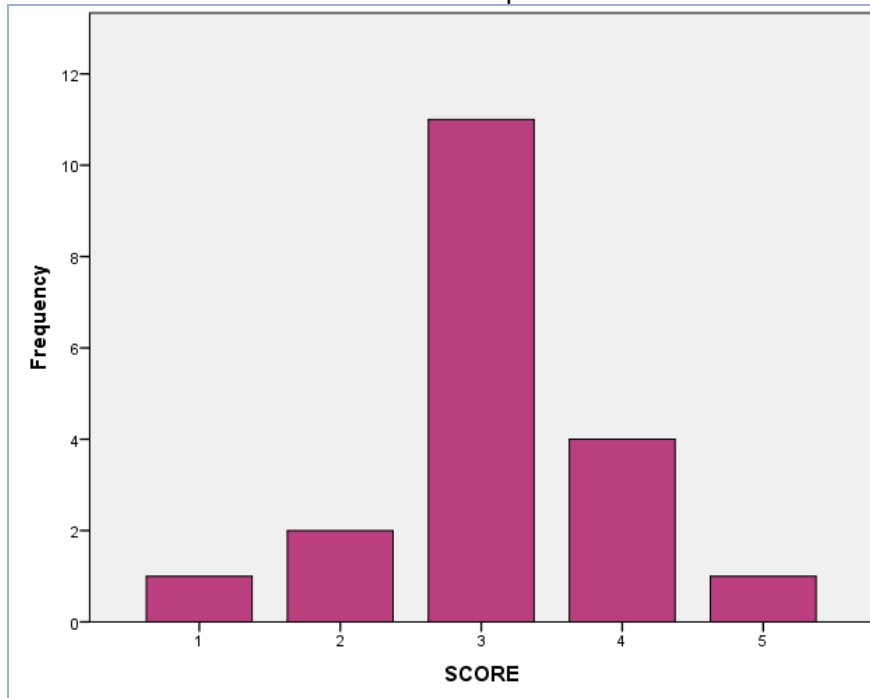


Gráfico 12: Resultados de colesterol total (Chol)

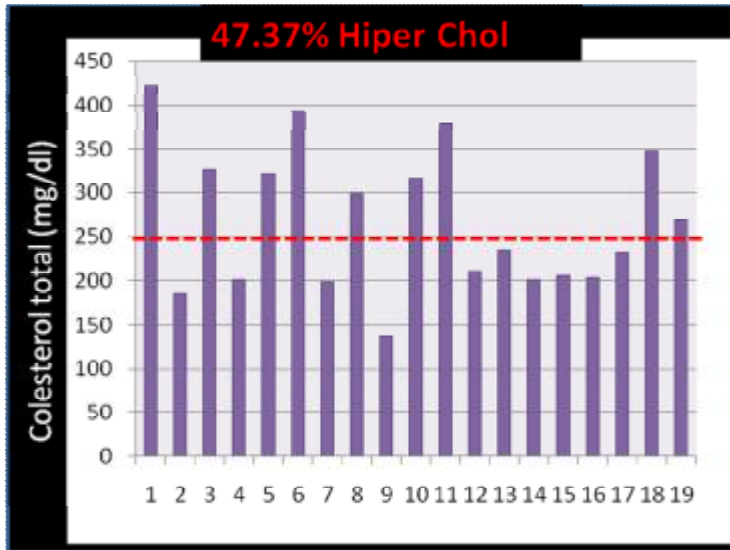


Gráfico 13: Resultados de colesterol HDL

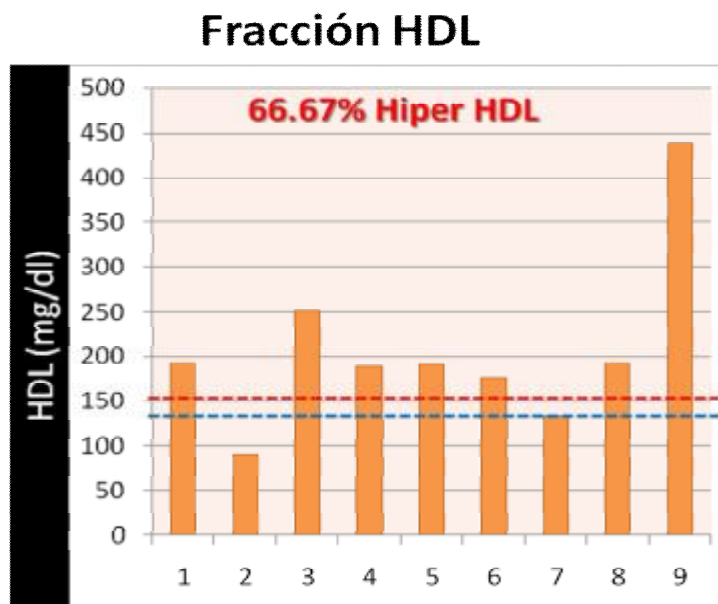


Gráfico 14: Resultados de colesterol LDL

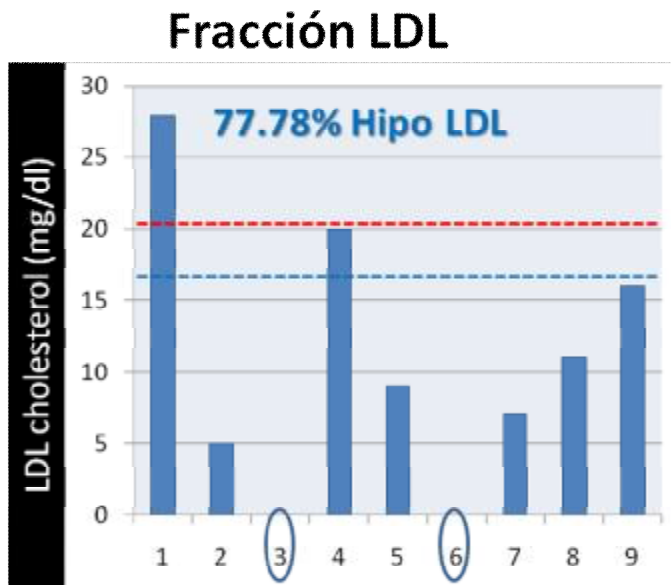
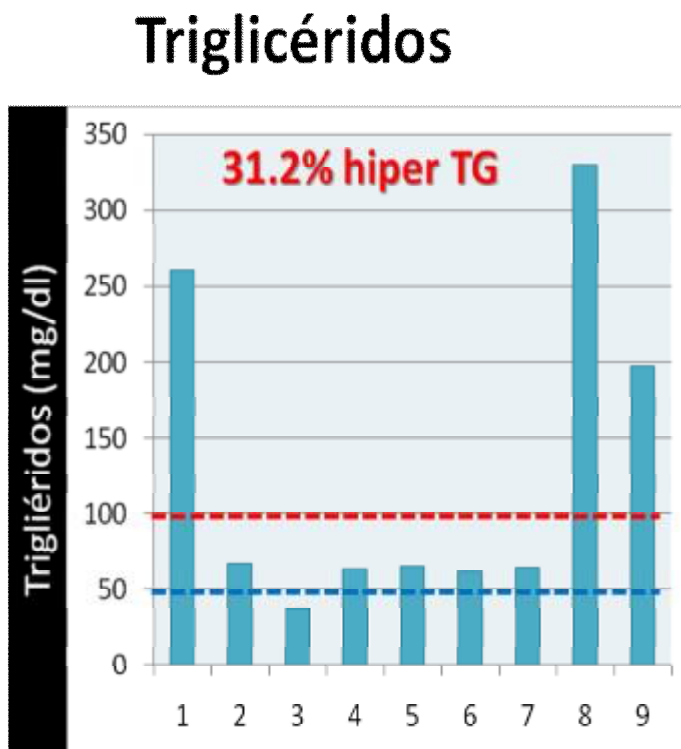


Gráfico 15: Resultados de Triglicéridos (TG)



No se encontró correlación entre la condición corporal y ninguna de las moléculas medidas ($p > 0,05$). Además no hubo correlación entre el colesterol total y triglicéridos o LDL ($p > 0,05$).

Aunque el sobrepeso es un factor de riesgo importante para LDL elevado y TG, que dependen de la grasa dieta, en este trabajo no se encontró correlación entre la condición corporal el perfil lipídico, ni entre colesterol total y trigliceridemia o colesterol LDL (que dependen de la ingesta de grasas en la dieta), por lo tanto, llegamos a la conclusión de que sus variaciones están relacionadas con la presentación de un TAG y no con el peso corporal o una dieta rica en grasas, lo que los convierte en interesantes candidatos como biomarcadores de carga alostática en este trastorno, útiles para diagnosticar y evaluar la respuesta al tratamiento.

2) *Cortisol en orina:*

Debido a la dificultad para tomar muestras de orina de 24 horas en caninos, la evaluación nocturna del cortisol en orina podría ser de utilidad como una aproximación a la medición de carga alostática, en conjunto con los otros parámetros propuestos.

La medición de cortisol/creatinina en orina se considera no compatible con hiperadrenocorticismos en caninos con valores de hasta $40 \times 10^{-6} \mu\text{Mol/L}$, y a partir de 55 o $60 \times 10^{-6} \mu\text{Mol/L}$, compatible con esta enfermedad. De los 10 pacientes evaluados, 2 tuvieron valores de 46 y $50 \times 10^{-6} \mu\text{Mol/L}$, y un paciente presentó $94 \times 10^{-6} \mu\text{Mol/L}$, pero sin otros signos clínicos o bioquímicos compatibles con una patología hipofisaria o adrenal.

3) *Perfil tiroideo:*

Para desmitificar algunas conclusiones erróneas o creencias populares dentro de la profesión y la especialidad, decidimos dedicar un apartado al estudio de la comorbilidad entre trastorno de ansiedad generalizada (TAG) e hipotiroidismo subclínico.

El hipotiroidismo primario es la endocrinopatía más frecuente en perros, y puede ser diagnosticada por un bajo nivel de T4 libre y un alto nivel de TSH, mientras que el hipotiroidismo secundario tendría un bajo nivel de T4 libre con el nivel de TSH normal.

Se tomó como base para establecer el criterio diagnóstico de hipotiroidismo subclínico, la propuesta de Dodman con algunas modificaciones: el nivel de T4 libre por debajo del rango normal o en el cuartil 25 inferior del rango normal; que el perro manifieste conductas compatibles con ansiedad o agresividad y que muestre dos o más signos físicos del hipotiroidismo clásico. Así, los caninos diagnosticados con TAG se subdividieron en dos grupos, en función de la presencia o no de signos físicos compatibles con el llamado "hipotiroidismo subclínico". A aquellos que presentaran uno o más de los siguientes signos físicos: alteraciones en el estado corporal (sobrepeso o bajo peso), dermatopatías frecuentes sin causa primaria infecciosa o parasitaria, otitis a repetición, prurito generalizado, o manto deslucido, se les realizó un hemograma completo y bioquímica sérica, incluyendo colesterol total y fracciones (HDL y LDL), triglicéridos y determinación de T4 libre y de TSH.

De 76 perros diagnosticados por los criterios actuales con TAG, 35 animales (46%) no presentaron manifestaciones físicas más allá de las neurovegetativas, como taquipnea y taquicardia, propias del TAG. Otros 13 caninos (17%) presentaron algunos signos sospechosos de hipotiroidismo como el sobrepeso o bajo peso, dermatitis sin una causa infecciosa o parasitaria primaria, otitis externa crónica o recidivante, prurito generalizado, seborrea, alopecia parcial y / o manto deslucido. 2 de estos 13 animales presentaron bajo peso e hipermotricidad (22%), De estos 13 animales, a los cuales se les midió T4 libre y TSH, además de realizar un hemograma completo y evaluar el perfil lipídico, incluyendo Colesterol Total y fracciones HDL y LDL. 9 de estos perros (representando 12% del total de perros con TAG) presentaron hipotiroidismo (8 de tipo secundario y 1 caso de hipotiroidismo subclínico primario).

Los caninos hipotiroideos jóvenes, especialmente aquellos de razas predispuesta y con tiroiditis autoinmune, expresan una gran variedad de comportamientos anormales: episodios de agresión, desorientación, falta de atención, cambios de humor, temperamento errático, periodos

de hiperactividad, disminución de la atención, depresión, miedos y fobias, ansiedad, excesiva sumisión, pasividad, compulsiones e irritabilidad. Luego de estos episodios repentinos, la mayoría de los animales retornan al estado normal. Estos signos podrían explicarse por un menor clearance del cortisol, que mimetiza un estado de estrés crónico, y por un aumento en el recambio de los receptores de serotonina y dopamina. Estos cambios comportamentales responden a la suplementación con hormona tiroidea exógena.

Es muy común leer que la ansiedad es causada por hipotiroidismo, a pesar de que es pobre evidencia de una relación causal directa entre el hipotiroidismo y los trastornos del comportamiento. Sin embargo, en la clínica del comportamiento se hallan con frecuencia estos y otros signos comportamentales que se relacionan con trastornos de ansiedad, ya que cumplen los criterios diagnósticos descriptos, y que no necesariamente cursan con un déficit de hormona tiroidea circulante.

Nuestros resultados muestran que los signos relacionados con la ansiedad rara vez coexisten con bajos niveles de T4 libre. Más aun, en los casos en los que se detecta un hipotiroidismo subclínico, los signos correspondientes al TAG no remiten con el tratamiento de suplementación exógena con levotiroxina, y requieren en muchos casos un tratamiento farmacológico con psicotrópicos, además de la terapia conductual.

Conclusión sección 3

Como conclusión de esta sección, proponemos, como análisis complementarios en la consulta clínico-etológica de animales con diagnóstico presuntivo de trastorno de ansiedad, medir leucograma (y clasificarlo en cuartiles), colesterol total, HDL, LDL y relación cortisol/creatinina urinaria para complementar el diagnóstico de patologías comportamentales que cursan con estrés crónico o sobrecarga alostática, como el TAG, lo que ayudará tanto al diagnóstico como a la evaluación de la evolución y la respuesta al tratamiento. Si el animal, además de presentar signos conductuales, presenta algún o alguno de los signos típicos propios de una disfunción tiroidea, sería recomendable además incluir un perfil hormonal (incluyendo TSH y T4 libre) en el protocolo diagnóstico.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES GENERALES:

Como se ha enfatizado a lo largo de este trabajo, las enfermedades comportamentales están estrechamente relacionadas con el desequilibrio en los sistemas de control del organismo, presentando signos comportamentales, con base emocional, y signos físicos que pueden deberse a factores predominantemente neurológicos, endócrinos o inmunes.

Cabe destacar, entonces, la importancia de tener en cuenta para el diagnóstico, el pronóstico, el tratamiento y el seguimiento del paciente, a todos los sistemas de regulación y a su interrelación, de modo de poder evaluar al paciente como a un todo.

El estado de estrés que supone un trastorno de ansiedad puede tener efectos negativos sobre el equilibrio ENIE, presentando signos físicos que pueden deberse a factores predominantemente neurológicos, endócrinos o inmunes. El enfoque ENIE permite evaluar al paciente como a un todo, reconociendo las vías neurobioquímicas que los trastornos de comportamiento tienen en común con enfermedades de otros sistemas, para tenerlos en cuenta en el diagnóstico, los diferenciales, las comorbilidades, el pronóstico, el tratamiento y el seguimiento. También resulta importante considerar la predisposición a padecer ciertas enfermedades físicas crónicas, producto de la desregulación inmunológica, en individuos con determinado perfil comportamental, para mejorar la prevención, el diagnóstico precoz y la efectividad del tratamiento, tanto de la patología física como de la comportamental.

Resulta esencial para el veterinario y fundamentalmente para el veterinario especializado en trastornos de comportamiento, el conocimiento profundo de la fisiopatología de las enfermedades que cursan con alteraciones de la conducta y las vías neurobioquímicas que estas tienen en común con enfermedades de otros sistemas, a la hora de realizar un diagnóstico diferencial o de reconocer la presentación comórbida.

Proponemos un enfoque *Eto-Neuro-Inmuno-Endócrino*, reconociendo las vías neurobioquímicas que los trastornos de comportamiento tienen en común con enfermedades de otros sistemas, para tenerlos en cuenta en el diagnóstico, los diferenciales, las comorbilidades, el pronóstico, el tratamiento y el seguimiento.

También resulta importante considerar la predisposición a padecer ciertas enfermedades físicas crónicas, producto de la desregulación inmunológica (que podrían denominarse "*enfermedades eto-somáticas*"), en individuos con determinado perfil comportamental, para mejorar la prevención, el diagnóstico precoz y la efectividad del tratamiento, tanto de la patología física como de la comportamental.

Del mismo modo, sería interesante promover entre los profesionales de la medicina veterinaria, la evaluación del perfil comportamental de aquellos pacientes afectados con enfermedades crónicas (como dermatopatías alérgicas, alteraciones digestivas, inflamación de las vías urinarias, endocrinopatías, enfermedades autoinmunes, cáncer) para mejorar su pronóstico y tratamiento y, al mismo tiempo aumentar el conocimiento científico existente acerca de la asociación entre estas patologías y los perfiles comportamentales.

BIBLIOGRAFÍA::

- Arias Pablo. Estrés, reactividad neuroendócrina y síndrome metabólico-vascular, en psiconeuroinmunoendocrinología, Edit. Biblos, 1998
- Barone Silvana, Bacon Simon L., Campbell Tavis S., Labrecque Manon, Ditto Blaine, Lavoie Kim L.. The association between anxiety sensitivity and atopy in adult asthmatics. *J Behav Med.* 2008. 31:331–339
- Beach Frank A. "Psychosomatic" Phenomena in Animals. *Psychosomatic Medicine.* 1952. Vol. XIV, No. 4
- Beach Frank A. "Psychosomatic" Phenomena in Animals. *Psychosomatic Medicine.* 1952. Vol. XIV, No. 4,
- Beaver Bonnie. *Canine Behavior: A guide for veterinarians.* W.B. Saunders Co. 1999
- Beaver Bonnie. *Feline Behavior: A guide for veterinarians.* W.B. Saunders Co. 1999
- Beerda B., Schilder M., Bernadina W., Van Hooff J., De Vries H. and Mol J. Chronic Stress in Dogs Subjected to Social and Spatial Restriction. 1999. *Physiology & Behavior,* 66 (2), 243–254
- Besedovsky Hugo O., del Rey Adriana. Named Series: Twenty Years of Brain, Behavior, and Immunity Physiology of psychoneuroimmunology: A personal view. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2007. 21: 34–44.
- Blanchard D. Caroline and Blanchard Robert J.. Chapter 24 Defensive behaviors, fear, and anxiety. *Handbook of Behavioral Neuroscience.* 2008. Vol. 17, Pages 63–79
- Bonet José y Luchina Carlos, El estrés, la integración de la respuesta y el sistema de respuestas neuroinmunoendócrinas, en *Psiconeuroinmunoendocrinología,* Edit. Biblos, 1998.
- Bonne Beerda, Matthijs B.H. Schilder , Jan. A.R.A.M. van Hooff, Hans W. de Vries. Manifestations of chronic and acute stress in dogs. *Applied Animal Behaviour Science* 52. 1997. 307-319
- Bonne Beerda, Matthijs B. H. Schilder, Wilbert Bernadina, Jan A. R. A. M. Van Hooff, Hans W. De Vries and Jan A. Mol. Chronic Stress in Dogs Subjected to Social and Spatial Restriction. II. Hormonal and Immunological Responses. *Physiology & Behavior.* 1999. Vol. 66, No. 2, 243–254
- Brion, A.; Ey, H.: *Psiquiatría Animal.* México, Siglo Veintiuno, 1968.
- Buffington, C. A. Tony. Comorbidity of interstitial cystitis with other unexplained clinical conditions. *The Journal of Urology* 2004. Volume 172, Issue 4, Part 1, Pages 1242–1248
- Bunevičius R., Prange A. J. Thyroid Disease and Mental Disorders: Cause and Effect or Only comorbidity? 2010. *Disclosures Curr Opin Psychiatry.* ;23(4):363-368.
- Buske-Kirschbauma A., Ebrecht M., Hellhammer D.H.. Blunted HPA axis responsiveness to stress in atopic patients is associated with the acuity and severeness of allergic inflammation. *Brain, Behavior, and Immunity* 24. 2010, 1347–1353
- Cameron DL, Crocker AD. The hypothyroid rat as a model of increased sensitivity to dopamine receptor agonists. 1990. *Pharm Biochem Behav* 37:627-632.
- Chandler EA, Thompson DJ, Sutton JB & Price CJ. *Canine medicine and therapeutics.* 3rd ed. 1991 Blackwell Scientific Publications.
- Darwin, C. R. *The Expression of the Emotions in Man and Animals.* London: John Murray. 1872

- De la Fuente J R., Ortega S H. Psiconeuroendocrinología. En: Zatate T A, Moran V C., Feria V A., Kubli G A. Biblioteca de la Salud: Fundamentos de Neuroendocrinología. Secretaría de Salud y Fondo de Cultura Económica. México. 1993. 179:195.
- De Lahunta A. Veterinary neuroanatomy and clinical neurology. W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1977; 439. pág 12.
- Dodds Jean and Aronson Linda P.. Behavioral Changes Associated with Thyroid Dysfunction in Dogs. Proceedings. American Holistic Veterinary Medical Association Annual Conference. 1999.80-82.
- Dodman N. Assessment of hypothyroidism as a factor in behavior problems. <http://www.petplace.com/dogs/assessment-of-hypothyroidism-as-a-factor-in-behavior-problems/page1.aspx>
- Dreschel Nancy A.. The effects of fear and anxiety on health and lifespan in pet dogs. Applied Animal Behaviour Science 125. 2010. 157-162
- Dreschel Nancy A.. The effects of fear and anxiety on health and lifespan in pet dogs. Applied Animal Behaviour Science 125. 2010. 157-162
- El-Gabalawy Renée, Corey M.A., Mackenzie S., Shooshtari Shahin, Sareen Jitender. Comorbid physical health conditions and anxiety disorders: a population-based exploration of prevalence and health outcomes among older adults. Psychiatric–Medical Comorbidity. General Hospital Psychiatry 33. 2011. 556–564
- Engel, G. L. The Need for a New Medical Model: A challenge for Biomedicine. Science. 1977. 196: 129-136.
- Fahrbacha S. and Mesce K. “Neuroethoendocrinology”: Integration of field and laboratory studies in insect neuroendocrinology. Hormones and Behavior. 2005. Vol. 48, Issue 4, 352–359
- Feldman EC, Nelson RW. Canine and feline endocrinology and reproduction, 3rd ed. 2004 Saunders
- Feldman EC, Nelson RW. Canine and feline endocrinology and reproduction, 3rd ed. 2004. Saunders.
- Ferguson DC. Testing for hypothyroidism in dogs. Vet Clin Small Anim. 2007; 37: 647-669.
- Firdaus S. Dhabhar¹, Bruce S. Mcewen. Acute Stress Enhances while Chronic Stress Suppresses Cell-Mediated Immunity in Vivo: A Potential Role for Leukocyte Trafficking. Brain, Behavior, and Immunity. 1997. Volume 11, Issue 4. 286–306
- Frauke Ohl, Saskia S. Arndt, F. Josef van der Staay. Pathological anxiety in animals. The Veterinary Journal 175. 2008. 18–26
- Frauke Ohl, Saskia S. Arndt, F. Josef van der Staay. Pathological anxiety in animals. The Veterinary Journal 175. 2008. 18–26
- Gunn-Moore D. A. and Cameron M. E.. A pilot study using synthetic feline facial pheromone for the management of feline idiopathic cystitis. Journal of Feline Medicine and Surgery. 2004. 6: 133
- Hadlow W. J.. Criteria for Development of Animal Models of Diseases of the Nervous System. American Journal of Pathology. 1980. Vol. 101, No. 3S. S213-S220
- Hans-Johann Glock. Can animals act for reasons? Inquiry: An Interdisciplinary Journal of Philosophy. 2009. Vol. 52, Issue 3, 232-254
- Härter Martin C., Conway Kevin P., Merikangas Kathleen R.. Associations between anxiety disorders and physical illness. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2003. 253 : 313–320
- Härter Martin C., Conway Kevin P., Merikangas Kathleen R.. Associations between anxiety disorders and physical illness. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2003. 253 : 313–320

- Heinrichs Markus, von Dawans Bernadette, Domes Gregor. Oxytocin, vasopressin, and human social behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology* 30. 2009. 548–557
- Hewson C. Stress in small animal patients: why it matters and what to do about it. 2012. *Irish Veterinary Journal* ,Volume 61 Number 4
- Irimajiri Mami, Miller Michael A., Green Mark A., Jaeger Christine B., Luescher Andrew U. and Hutchins Gary D.. Cerebral Metabolism in Dogs Assessed by 18F-FDG PET: A Pilot Study to Understand Physiological Changes in Behavioral Disorders in Dogs, *J. Vet. Med. Sci.* 2009. 72(1): 1–6
- Izard, C. E. The structure and functions of emotions: Implications for cognition, motivation and personality. In I.S. Cohen (Ed.). *The G. Stanley Hall lecture series*. Washington D.C: American Psychological Association.1989. Vol. 9, 39-73.
- Kiecolt-Glaser J.K., McGuire L, Robles T.F. and Glaser R. Emotions, Morbidity, and Mortality: New Perspectives from Psychoneuroimmunology. *Annu. Rev. Psychol.* 2002. 53:83–107
- Kiecolt-Glaser Janice K., McGuire Lynanne, Robles Theodore F. and Glaser Ronald. Emotions, Morbidity, and Mortality: New Perspectives from Psychoneuroimmunology. *Annu. Rev. Psychol.* 2002. 53:83–107
- Kiecolt-Glaser, J.K., McGuire, L., Robles, T.F. Psychoneuroimmunology: psychological influences on immune function and health. *Consult. Clin. Psychol* 2002. 70:537-547.
- Lansberg G., Hunthausen W. and Ackerman L. *Handbook of Behavior Problems of the Dog and Cat*. Ed Saunders. 2003. Pp 81-83
- LeDoux JE. Emotions: Clues from the brain. *Annu. Rev. Psycho.* 1995. 46:209-35
- Leib M.S. Treatment of Chronic Idiopathic Large-Bowel Diarrhea in Dogs with a Highly Digestible Diet and Soluble Fiber: A Retrospective Review of 37 Cases *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2000. Volume 14, Issue 1. 27–32
- Leib Michael S. Treatment of Chronic Idiopathic Large-Bowel Diarrhea in Dogs with a Highly Digestible Diet and Soluble Fiber: A Retrospective Review of 37 Cases *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2000. Volume 14, Issue 1. 27–32
- Liezmann Christiane, Klapp Burghard and Peters Eva M.J.. Stress, atopy and allergy. A re-evaluation from a psychoneuroimmunologic perspective. *Dermato-Endocrinology*. 2011. vol 3 issue 1. 37-40
- Mahl G.F. Effect of Chronic Fear on the Gastric Secretion of HCl in Dogs. *Psychosomatic medicine*. 1949. Vol. XI. No. I, 30-44
- Mahl George F.. Effect of Chronic Fear on the Gastric Secretion of HC1 in Dogs. *Psychosomatic medicine*. 1949. Vol. XI. No. I, 30-44
- Manteca Vilanova Xavier. *Etología Clínica Veterinaria del perro y del gato*. Ed Multimédica, Barcelona. 2003.
- Manteca X, Fatjó J. Difficulties in the diagnosis of dominance aggression in dogs. *Proceedings of the 27 WSAVA Congress*. 2002.
- Marc Hauser. *Mentes salvajes: ¿Qué piensan los animales?* Granica. 2000
- Márquez López Mato Andrea. *Introducción a la Psiconeuroinmunoendocrinología en Tratado de Psiquiatría*. Nestor Marchant, Alberto Monchablon Espinoza. Editor Grupo Guía S.A. 2006. Tomo II, Capítulo 60, pág. 1127-1158
- Moynihan Jan A. and Ader Robert. *Psychoneuroimmunology: Animal Models of Disease*. *Psychosomatic Medicine*. 1996. 58:546-558
- National Research Council (US) Committee on Recognition and Alleviation of Distress in Laboratory Animals. Washington (DC): National Academies Press (US); 2008. *Stress and Distress: Definitions*.
- Ohl F., Arndt S.S., van der Staay J.. Pathological anxiety in animals. *The Veterinary Journal* 175. 2008. 18–26

- Overall K. L. Clinical behavioral medicine for small animals. St. Louis, Mosby. 1997
- Overall Karen L. Clinical behavioral medicine for small animals. St. Louis, Mosby. 1997
- Overall Karen. Natural animal models of human psychiatric conditions: assesment of mechanism and validity. Prog. Neuro–Psychopharmacol. & Biol. Psychiat. 2000. Vol. 24, pp. 727-776
- Pageat P. Patología del Comportamiento del Perro. Editorial Pulso, España. 2000.
- Pageat P. ; Lafont C. ; Falewée C. ; Bonnafous L.; Gaultier E.; Silliart B. . An evaluation of serum prolactin in anxious dogs and response to treatment with selegiline or fluoxetine. Applied Animal Behaviour Science. 2007. Volume 105, Issue 4 , Pages 342-350
- Pageat Patrick. Patología del Comportamiento del Perro. Editorial Pulso, España. 2000.
- Panksepp J. Toward a cross-species neuroscientific understanding of the affective mind: do animals have emotional feelings? Am J Primatol. 2011. 73(6):545-61
- Perry John Sinclair. Emotions as Functional Factors in the Etiology and Prognosis of Diseases. Journal of the National Medical Association. 1933. Vol. XXV. No. 3
- Plutchik, R. Emotion: A psychoevolutionary analysis. New York: Harper and Row. 1980.
- Plutchik, R. Emotions, evolution, and adaptative processes. In M.B. Arnold (Ed.). Feelings and emotions. New York: Academic Press. 1970. pp. 3-24.
- Premack, D., & Premack, A. J. The mind of an ape (1st ed.). New York: Norton.1983.
- Reid C. Neuroanatomía. Obras médicas concisas, Interamericana: México. 1981. pág 199.
- Reusch Claudia E.. New Treatment Options in Canine Cushing's Syndrome. WASAVA 2007 proceedings.
- Riva Jacopo, Bondiolotti Gianpietro, Michelazzi Manuela, Verga Marina, Carezzi J. Riva Corrado. Anxiety related behavioural disorders and neurotransmitters in dogs. Applied Animal Behaviour Science 114. 2008. 168–181
- Sansone Randy A. and Sansone Lori A. Allergic rhinitis: Relationships with Anxiety and Mood Syndromes. Innov Clin Neurosci. 2011;8(7):12–17
- Scott-Moncrieff JC. Clinical signs and concurrent diseases of hypothyroidism in dogs and cats. 2007. Vet Clin Small Anim; 37: 709-722.
- Seyle Hans. Confusion and Controversy in the Stress Field. Journal of Human Stress. 1975. Vol 1. 37-44
- Snitcofsky Marina. “Sistemas de regulación y control del comportamiento”, en el libro “Fundamentos do comportamento canino e felino”, Editora MedVet Ltda., en idioma Portugués, en prensa.
- Snitcofsky Marina. Ethoneuroimmunoendocrinology of fear-related behavior disorders in dogs and cats. Conference Abstract: 15th International Congress of Immunology (ICI). 2013
- Snitcofsky Marina. Ethoneuroimmunoendocrinology of fear-related behavior disorders in dogs and cats. Conference Abstract: 15th International Congress of Immunology (ICI). 2013
- Snitcofsky Marina. Tesis de Maestría en Psiconeuroinmunoendocrinología: “Etoneuroinmunoendocrinología de los trastornos de comportamiento relacionados con el miedo”. En preparación
- Steimer T. Animal models of anxiety disorders in rats and mice: some conceptual issues. Dialogues Clin Neurosci. 2011; 13(4):495-506.
- Surwit Richard S. and Williams Paula G.. Animal Models Provide Insight Into Psychosomatic Factors in Diabetes Psychosomatic Medicine. 1996. 58:582-589
- Timbergen Nikolaas. The Study of Instinct. Clarendon Press, 1951

- Tsai Kate L., Clark Leigh Anne, and Murphy Keith E.. Understanding hereditary diseases using the dog and human as companion model systems. *Mamm Genome*. 2007. 18(6-7): 444–451.
- Vermeire Simon T., Audenaert Kurt R., Dobbeleir André A., De Meester Rudy H., De Vos Filip J., and Peremans Kathelijne Y.. Evaluation of the Brain 5-HT_{2A} Receptor Binding Index in Dogs with Anxiety Disorders, Measured with ¹²³I-5I-R91150 and SPECT. *The Journal Of Nuclear Medicine*. 2009. Vol. 50, No. 2
- Victoria B. Risbrough and Murray B. Stein. Corticotropin releasing factor in anxiety disorders: A translational research perspective. *Hormones and Behavior* 50. 2006. 550–561
- Westropp Jodi L., Bungton C.A. Tony. Feline idiopathic cystitis: current understanding of pathophysiology and management. *Vet Clin Small Anim* 34. 2004. 1043–1055
- Westropp Jodi L., Kass Philip H., Buffington C. A. T.. Evaluation of the effects of stress in cats with idiopathic cistitis. *American Journal of Veterinary Research*. 2006. Vol. 67, No. 4, Pages 731-736
- Westropp Jodi L., Welk Kristin A., Buffington C. A. Tony. Small Adrenal Glands in Cats With Feline Interstitial Cystitis. *The Journal of Urology*. 2003. Volume 170, Issue 6, Part 1. 2494–2497
- Young, C.R. and Welsh,C.J. Stress, health, and disease. *Cellscience*. 2005. 2(2):132-158.
-