



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria.

La serotonina y la agresividad en perros.

Serotonin and aggressiveness in dogs.

Autora:

Victoria Fernández Gutiérrez.

Directores:

José Emilio Mesonero Gutiérrez

Elena Layunta Hernández

Facultad de Veterinaria

2020

ÍNDICE

1. Resumen.....	3
2. Abstract.	3
3. Introducción.	4
4. Justificación Y Objetivos.	8
5. Metodología.	8
6. La serotonina.....	9
6.1. Los receptores.	13
6.2. Metabolización.	15
7. Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS).	16
8. Relación sistema serotoninérgico y conducta.....	18
8.1 Tratamientos para paliar la conducta agresiva de los perros.	22
8.2. Etapas en la vida del perro y su relación con conductas agresivas en la vida adulta. ...	28
9. Conclusión.	30
10. Conclusion.	31
11. Valoración personal.....	31
13. Bibliografía.	33

1. Resumen.

La agresividad en perros es un problema muy común, y poco a poco van aumentando las consultas por problemas comportamentales en las clínicas y hospitales veterinarios. Se puede aseverar que actualmente se trata de una de las principales causas de abandono y eutanasia, además de suponer un problema importante para la salud pública. En diferentes estudios se ha descrito una clara relación entre el sistema serotoninérgico, la serotonina y las conductas agresivas en diferentes especies, entre ellas la canina. Ello hace necesaria una mayor investigación sobre los 14 receptores de la 5-HT, y su estudio, mediante la utilización de sustancias agonistas y antagonistas de estos receptores, ayudará a la identificación de aquellos que estén implicados en las conductas e impulsos del perro. Asimismo, el neurotransmisor juega un papel importante, por lo que la cuantificación de la serotonina aportará mucha información acerca del funcionamiento serotoninérgico, relacionando unos mayores valores de 5-HT con perros con un índice menor de problemas comportamentales. Todas estas indagaciones ayudarán a orientar hacia el tratamiento farmacológico más especializado, ayudando al paciente y propietario a paliar estas conductas indeseables.

2. Abstract.

Aggression in dogs is a very common problem, and little by little consultations for behavioral problems are increasing in veterinary clinics and hospitals. It can be asserted that it is currently one of the main causes of abandonment and euthanasia, in addition to being a significant problem for public health. In different studies, a clear relationship between the serotonergic system, serotonin and aggressive behaviors has been described in different species, including canine species. This requires further research on the 14 5-HT receptors, and their study, through the use of agonists and antagonists of these receptors, to help identify those that are involved in the dog's behaviors and impulses. Likewise, the neurotransmitter plays an important role, so the quantification of serotonin will provide a lot of information about serotonergic functioning, relating it to higher 5-HT values in dogs with a lower rate of behavioral problems. All these inquiries will help guide towards the most specialized pharmacological treatment, helping the patient and owner to alleviate these undesirable behaviors.

3. Introducción.

En los últimos años han aumentado el número de consultas veterinarias de etología debido a la alta incidencia de problemas de comportamiento, donde se incluye la agresividad. Mayoritariamente este problema va acompañado del desconocimiento por parte del propietario, lo que repercute negativamente en el futuro del animal. Actualmente, los problemas comportamentales son una de las principales causas de eutanasia y abandono (Dreher y Marjoly, 2019).

Se consideran problemas de comportamiento todos aquellos que causen daño, molestia y enfermedad en el propio animal o a terceros, afectando también al hombre (Manteca, 2003).

Los problemas de comportamiento pueden ir desde la agresividad dirigida hacia otros animales y a miembros de la familia, una eliminación inadecuada (siendo más común en gatos), una conducta destructiva, ladridos excesivos, miedos y fobias, hasta la ansiedad por separación y las estereotipias (Diveiro, Tami y Barone, 2008).

Este trabajo se centrará en la agresividad, uno de los problemas más comunes de comportamiento. La agresividad, entendiéndose esta como la intencionalidad de causar daño a otro individuo, es uno de los motivos más frecuentes de consulta de etología (Damián et al., 2011). La agresividad puede presentarse de distintas formas, siendo la más común la amenaza, debido a que se minimiza la probabilidad de sufrir daño físico (Pineda, 2017).

Para entender este tipo de problema es importante comprender cómo es el comportamiento natural del perro y cómo se seleccionaron los individuos.

La agresividad está relacionada con la domesticación del perro, en cuya primera fase de selección se optaba por individuos más tranquilos y sociables e incluso se prefería que tuvieran temor a los humanos. Sin embargo, los comportamientos agresivos se consideran naturales en los cánidos, dado que es una vía para conseguir lo que se quiere, estar en las mejores condiciones y por lo tanto facilitar la transmisión de genes. El problema viene cuando los niveles de agresividad son muy altos y suponen un problema en la convivencia con las personas y otros animales (Van Den Broeck y Simoens, 2006).

Este problema de conducta se puede clasificar en diferentes tipos (Figura 1). Lo primero que se debe saber es hacia quién es dirigida la conducta, hacia otro animal o humano (Manteca, 2003).

En el caso de ser hacia otro animal se pueden distinguir dos tipos de agresiones: la intersexual que se daría entre hembra y macho, y la intrasexual que se produce entre animales del mismo sexo y que se consideran de tipo jerárquico. Esta última es un comportamiento natural a la hora de establecer una jerarquía en la manada para la obtención de alimento y espacio (Manteca, 2003).

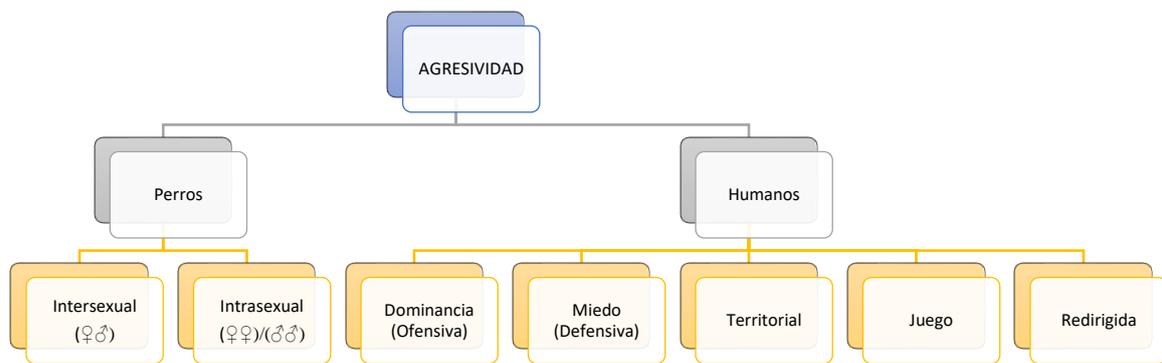


Figura 1. Representación de los tipos de agresividad en los perros.

En el caso de que la conducta sea dirigida hacia las personas se puede clasificar en agresión por dominancia, miedo, territorial, juego o redirigida. La agresividad por dominancia es la misma que la jerárquica pero esta vez dirigida hacia un ser humano. Este tipo de conducta es bastante fácil de reconocer por la actitud postural del animal, la cual es completamente ofensiva (Figura 2). El perro presenta piloerección, sobre todo en la zona de la cruz, las orejas levantadas y hacia delante, y los miembros extendidos (Bentanachs y Sirvent, 2013). En contraposición a la posición ofensiva, está la defensiva (Figura 3), típica de la agresividad por miedo, en la que el animal disminuye su espacio, se agacha, coloca el rabo entre las patas. Este tipo de actitud se puede dar cuando una persona se acerca o cuando se siente amenazado, también cuando ha presentado experiencias traumáticas o dolorosas previas. La agresividad por territorio se desarrolla cuando personas desconocidas ocupan el espacio que el animal reconoce como propio, es un comportamiento primitivo que ayudaba a garantizar alimento y refugio al animal. En la agresividad por juego son típicos los movimientos exagerados, en los que el animal gruñe, ladra y muerde durante el ocio, pero de una manera descontrolada, y se considera que estos animales carecen de una adecuada inhibición del mordisco. Por último, cabe mencionar la agresión redirigida que se produce cuando el animal confunde el foco real de pelea, siendo muy común en la separación de dos perros que se pelean, y como consecuencia de la excitación muerden al propietario (Manteca, 2003).



Figura 2. Representación de la posición ofensiva del perro, (Bentanachs y Sirvent, 2013).

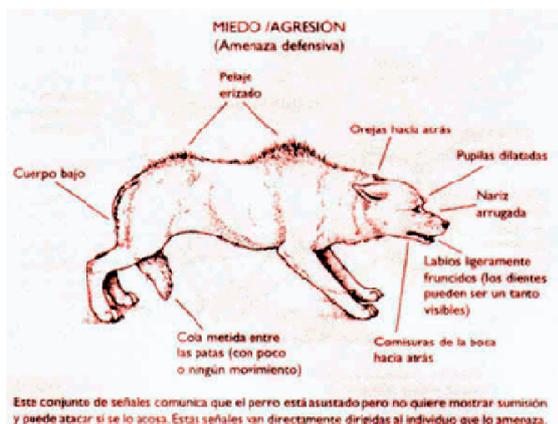


Figura 3. Representación de la posición defensiva del perro, (Bentanachs y Sirvent, 2013).

Una vez conocidos los diferentes tipos de agresividad, es importante analizar las causas que pueden desencadenar estos comportamientos, en la mayoría de los casos son multifactoriales, pero se pueden clasificar en dos grandes grupos: factores internos y externos.

En los factores internos se encuentran el fenotipo del animal, las patologías que presenta y los trastornos hormonales. Y en los factores externos se incluyen el medio ambiente, las experiencias previas, la actividad física y la dieta alimentaria (Mariotti et al., 2009).

Dentro de los factores fenotípicos se incluyen la raza, el sexo, la edad y el color de la capa. La raza es un factor muy importante a la hora de hablar de conductas agresivas. En España se han realizado dos estudios en los que se han determinado qué razas eran las más agresivas. En uno de ellos se clasificó como razas más peligrosas el Mastín Napolitano, el Cocker y el Foxterrier (Pérez y Muñoz-Serrano, 2009). En un segundo estudio se estimó también al Cocker en la lista de los más agresivos y se incluyeron las razas Pastor Alemán y el Pastor Catalán. Estas clasificaciones varían dependiendo del país, en parte debido las variaciones en la proporción de razas que modifican por tanto los datos estadísticos. Hablando de otros países, como Estados Unidos, se incorporaron en el ranking de razas más agresivas el Chow Chow, el Cocker Spaniel, el Dálmata y el English Springer Spaniel. Un factor importante dentro de la raza es su pureza. De esta manera, casi el 42% de los animales categorizados como agresivos eran mestizos, siendo un porcentaje bastante significativo (Damián et al., 2011).

El sexo y las hormonas también determinan diferencias importantes, siendo más frecuentes los problemas comportamentales en los machos que en las hembras, lo cual se ha

relacionado con los niveles de andrógenos. En ocasiones las hembras pueden presentar comportamientos muy dominantes y autoritarios por el contacto con la testosterona de sus hermanos durante el periodo de gestación. Por otro lado, también se demostró que mientras los machos mejoraban en comportamiento cuando se castraban a edades tempranas, las hembras no presentaban una mejoría representativa con respecto a las conductas agresivas (Damián et al., 2011).

Aunque parezca extraño también se observó una diferencia comportamental en los animales de diferente capa (Amat, 2010). En un estudio se evaluó la raza Springer Spaniel, y se concluyó que aquellos individuos que presentaban una capa monocolor dorado eran más agresivos que aquellos con colores mixtos o negros (Manteca, 2003).

La edad de separación de la camada es fundamental en la sociabilización del animal. Así, los cachorros que son separados de la camada a edades muy tempranas (antes de las seis semanas de edad), se muestran más intolerantes con otros perros en el futuro (Salar, 2019).

Las patologías dolorosas como puede ser la displasia de cadera también son causantes de conductas agresivas e impulsivas para evitar rápidamente la manipulación (Camps et al., 2012).

Las hormonas juegan un papel clave en la agresividad, y el ejemplo más conocido es la testosterona, que como ya se ha explicado anteriormente tiene un papel muy importante. Sin embargo, otras patologías endocrinas, como el hipotiroidismo predisponen a los individuos a presentar unos comportamientos más agresivos, asociándose éstos a unos niveles más bajos de serotonina (Amat, 2011).

Los factores externos son aquellos que no dependen del individuo. El ambiente que rodea al animal, bien por ser un hogar estresante en el que el animal no se encuentra protegido, o es atacado por otros animales, o bien no tiene un lugar donde resguardarse, así como unas experiencias previas traumáticas condicionan el futuro carácter del animal (Amat, 2011).

Entre los factores externos también se encuentra el ejercicio y la dieta. Ambos están relacionados con el grado de agresividad del animal, como consecuencia de la liberación de hormonas (Mariotti et al., 2009).

El ejercicio físico es un medio de enriquecimiento ambiental, y está relacionado con ciertas formas de agresividad. Diferentes estudios indican que los perros con una menor actividad física son más propensos a ser más agresivos (Mariotti et al., 2009).

Otro elemento clave es la composición alimentaria, es decir, los nutrientes que el animal incorpora con su dieta van a ser clave a la hora de facilitar la liberación de diferentes neurotransmisores influyentes en los estados anímicos de los individuos, ya que algunos de ellos actúan como precursores. Un claro ejemplo es el triptófano, un aminoácido esencial incorporado con la dieta necesario para la formación de la serotonina (5-HT) (Devia, 2015).

4. Justificación Y Objetivos.

El aumento de consultas de etología hace necesaria la búsqueda de nuevos tratamientos que puedan ayudar a hacer frente al problema. Por ello es esencial la comprensión de los diferentes factores implicados en el comportamiento agresivo.

El objetivo de este trabajo fin de grado es mediante la lectura bibliográfica de los artículos publicados en los últimos años, explicar de una manera clara los conocimientos que se disponen actualmente sobre el sistema serotoninérgico, la serotonina y su relación con las conductas agresivas de los perros.

Otro de los objetivos es plasmar cómo la utilización de diferentes fármacos puede ayudar a regular los niveles de serotonina, mejorando el comportamiento de los perros agresivos, y repercutiendo directamente en una mejora en la calidad de vida del animal y de las personas.

5. Metodología.

En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica relaciona la agresividad y la serotonina en perros. Para la búsqueda de la información, se ha utilizado principalmente Google Scholar y PubMed, siendo este último un motor de búsqueda de acceso libre a la base de datos de MEDLINE. También se han utilizado otras bases de datos, como AlcorZe y Google Scholar.

La búsqueda inicial se ha realizado sobre los últimos 15 años, utilizando las siguientes palabras clave (en español e inglés): agresividad, perros, serotonina, 5-HT, receptores serotonina, sistema serotoninérgico, tratamiento. También se han añadido algunos estudios de años anteriores al ser de gran utilidad para explicar mejor los datos recabados.

En el trabajo se ha seleccionado y analizado la información obtenida, de manera que se ha utilizado la más adecuada y relevante para este trabajo, también en función de su accesibilidad. Finalmente, tras su lectura, se han extraído los datos más representativos.

6. La serotonina.

La serotonina es uno de los factores endocrinos que más se ha destacado en las conductas de agresividad. La serotonina, como otras hormonas y neurotransmisores, es una amina biógena, es decir, su síntesis se realiza a partir de un aminoácido, en concreto el triptófano. El triptófano es un aminoácido presente en la dieta que se absorbe en los enterocitos por mecanismos de transporte facilitado por proteínas transportadoras, utilizados también por otros aminoácidos. De esta manera alcanza el torrente sanguíneo, a través del cual es distribuido a todos los tejidos del organismo, incluidas las neuronas serotoninérgicas del sistema nervioso central y periférico, donde será utilizado en distintas rutas sintéticas hormonales (Devia, 2015).

La síntesis de serotonina se lleva a cabo fundamentalmente en el sistema nervioso central (SNC), donde se sintetiza un 5% del total de toda la serotonina (serotonina central), y en el tracto gastrointestinal lugar responsable de la síntesis del 95% restante (serotonina periférica). Hay que tener en cuenta que la serotonina, como tal, es una molécula que no es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. Por lo tanto, teóricamente la serotonina sintetizada en el intestino no puede ejercer acciones sobre el SNC ni viceversa (Agus, Planchais y Sokol, 2018).

A nivel intestinal, la síntesis de serotonina se realiza mayoritariamente en las células enterocromafines, que son células epiteliales especializadas de la mucosa intestinal, encargadas de sintetizar más del 90% de toda la serotonina del organismo (otro 5% se realiza en las neuronas serotoninérgicas del sistema nervioso entérico). Estas células pueden captar el triptófano directamente desde la luz intestinal, y en ellas la conversión del triptófano en la 5-HT se produce gracias a la enzima triptófano hidrolasa (Tph), más concretamente por acción de la isoforma Tph1, dando lugar al metabolito 5-hidroxitriptófano, para finalmente sintetizar la 5-hidroxitriptamina o serotonina (5-HT) mediante un proceso de descarboxilación mediado por la enzima L-aminoácido aromático descarboxilasa (Figura 7). Esta serotonina es liberada tanto a la luz intestinal como al espacio intersticial, desde el cual alcanzará la circulación sanguínea (Agus, Planchais y Sokol, 2018).

La 5-HT periférica es transportada a diferentes tejidos del cuerpo. Entre estos tejidos está el mismo sistema entérico, el vascular, el renal y el respiratorio, entre otros, donde interviene en la regulación de múltiples funciones. Parte de esta serotonina es captada y

almacenada en las plaquetas, desde las que será liberada cuando estas plaquetas son activadas en el proceso de la hemostasia (Agus, Planchais, y Sokol, 2018).

Como se indicaba anteriormente, la serotonina que actúa en el SNC debe ser sintetizada allí mismo y no en otros tejidos periféricos del organismo. Para ello, el triptófano tiene que atravesar la barrera hematoencefálica mediante transportadores similares a los utilizados en el intestino. Una vez en el cerebro, por acción de la isoforma Tph2, es transformada del mismo modo que ocurría en el sistema entérico, en el 5-hidroxitriptófano y finalmente en la 5-HT. La síntesis de serotonina en las neuronas del SNC es igual que la que se produce en las neuronas serotoninérgicas del sistema nervioso entérico, de tal manera que la isoforma Tph2 se localiza exclusivamente en neuronas, mientras que la isoforma Tph1 se localiza en las células enterocromafines del intestino (Agus, Planchais y Sokol, 2018).

Así, una parte de la serotonina que es sintetizada se almacena en las neuronas serotoninérgicas. En el SNC estas neuronas son muy escasas en comparación con otro tipo de neuronas, pero están muy ramificadas, lo que facilita su amplia distribución. También son las responsables de la liberación de 5-HT ante una estimulación previa. Estas neuronas se agrupan y forman los llamados núcleos de rafe localizados en el tallo encefálico (Trueta y Cercos, 2012).

Se clasifican en nueve núcleos, del B1 al B9 (Figura 4). Los axones de los núcleos más anteriores (B1-B4) se proyectan para inervar a la médula espinal, mientras que los posteriores (B5-B9) ascienden para inervar el encéfalo, incluyendo a los ganglios basales, el tálamo, el cerebelo y la corteza cerebral (Soria et al., 2008).

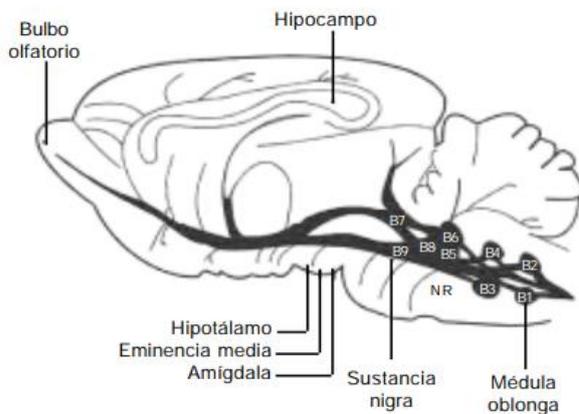


Figura 4. Representación esquemática de un corte sagital de cerebro de rata, en el cual se muestra la localización de los núcleos serotoninérgicos, los cuales se originan en la formación reticular del tallo cerebral, así como las principales proyecciones de los mismos, (Soria et al., 2008).

NÚCLEO	ÁREA	PROYECCIÓN
Rafé Obscurus	B2 B4	Tallo cerebral, cerebelo y médula espinal.
Rafé Magno	B3	Médula espinal
Rafé Dorsal	B6 B7	Hipotálamo, núcleo estriado, corteza cerebral.
Rafé Mediano	B8	Hipotálamo, núcleo estriado, corteza cerebral.
Tegmental ventrolateral	B9	Hipotálamo, sistema de recompensa.

La liberación de este neurotransmisor por parte de los núcleos va a depender del tipo de estimulación que llegue a la célula, distinguiéndose dos tipos diferentes.

Por un lado, está la liberación sináptica, propia de las neuronas serotoninérgicas concomitantes. La 5-HT activa los receptores de las neuronas postsinápticas conectadas de manera directa, lo que conlleva a tener unos efectos rápidos pero localizados.

Por otro lado, la liberación extrasináptica activa los receptores en neuronas no serotoninérgicas, y más lejanas. Los efectos son más prolongados en el tiempo, pero más amplios, pudiendo activar cualquier neurona que posea los receptores de serotonina (Trueta y Cercos, 2012).

La serotonina es almacenada en las neuronas serotoninérgicas en forma de vesículas, en dos tipos concretamente, en vesículas claras más pequeñas y en vesículas densas. Las vesículas claras se localizan cerca de la membrana y liberan directamente el neurotransmisor a la hendidura sináptica, pero en pequeñas cantidades. En cambio, las vesículas más grandes liberan más cantidad de sustancia, pero de manera diferente, en vez de liberar directamente a la hendidura lo hace a otras localizaciones alrededor de ella, denominada liberación perisináptica (Trueta y Cercos, 2012).

Esta diferenciación entre los dos modos de liberación es importante para entender cómo son estimuladas las vesículas.

Para la liberación por parte de las vesículas claras, es necesario un potencial de acción suficiente para que se desencadene la fusión de varias de ellas y su correspondiente liberación de contenido. Pero hay que destacar que una prolongada estimulación disminuirá la liberación, es decir, la propia 5-HT posee una acción inhibitoria sobre sí misma. Este hecho se explica por la activación de autorreceptores presentes en las propias terminales nerviosas que captan la 5-HT (Figura 5), disminuyendo la cantidad de neurotransmisor libre para hacer efecto y la excitabilidad de las propias células. Es como una especie de seguro que ayuda a autocontrolar la actividad neuronal (Trueta y Cercos, 2012).

De manera diferente, las vesículas de mayor tamaño, las densas, necesitan ser estimuladas repetidamente para aumentar su liberación. Esto hace que, al liberar gran cantidad de sustancia, la serotonina no solo haga acción sinápticamente, sino que llegue a tejidos más lejanos (Trueta y Cercos, 2012).

Además, no toda la serotonina liberada va a unirse en los receptores de las neuronas postsinápticas, sino que parte va a ser recaptada por el transportador de serotonina (SERT) (Figura 5). SERT es una proteína de la membrana plasmática, y es el principal responsable de regular la cantidad de 5-HT en el espacio extracelular. Esta proteína transportadora funciona como un cotransportador de serotonina, Na^+ y Cl^- , cuya función es introducir en la célula la serotonina liberada para que pueda ser degradada o reutilizada de nuevo, modulando su biodisponibilidad (Iceta, 2008).

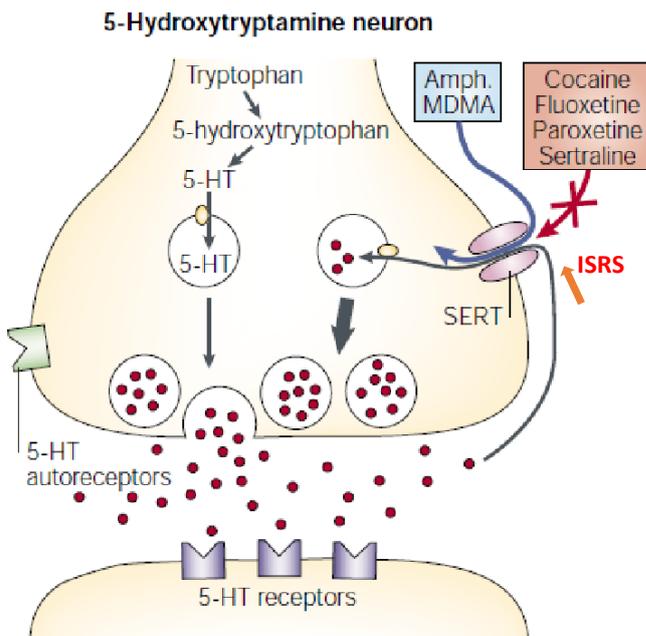


Figura 5. Mecanismo de liberación serotonina en neuronas, una interacción con receptores y recaptación por SERT, (Iceta, 2008).

El número de receptores de serotonina presentes en las células y neuronas varía de unos individuos a otros y tienen múltiples localizaciones tisulares, pero en cuanto al SNC se refiere, se han descrito fundamentalmente en la membrana plasmática de las neuronas postsinápticas del cerebro. De esta manera, la serotonina que no ha sido recaptada por SERT ni por los autorreceptores, será la encargada de activar los receptores correspondientes en las neuronas postsinápticas o en otras neuronas que alcanzará por difusión en el espacio extracelular (Iceta, 2008).

6.1. Los receptores.

Se han descrito 7 grupos de receptores clasificados en 14 subtipos (Figura 6). Estos grupos han sido organizados basados en las secuencias y organizaciones genéticas. Todos los receptores (5-HT₁/5-HT₇), excepto el receptor 5-HT₃, están acoplados a una proteína G_{i/o}, encargada de transmitir el estímulo, mediante un mensajero intracelular. El receptor 5-HT₃ funciona como un canal iónico, con una estructura similar a la utilizada por el sistema GABA (Iceta, 2008).

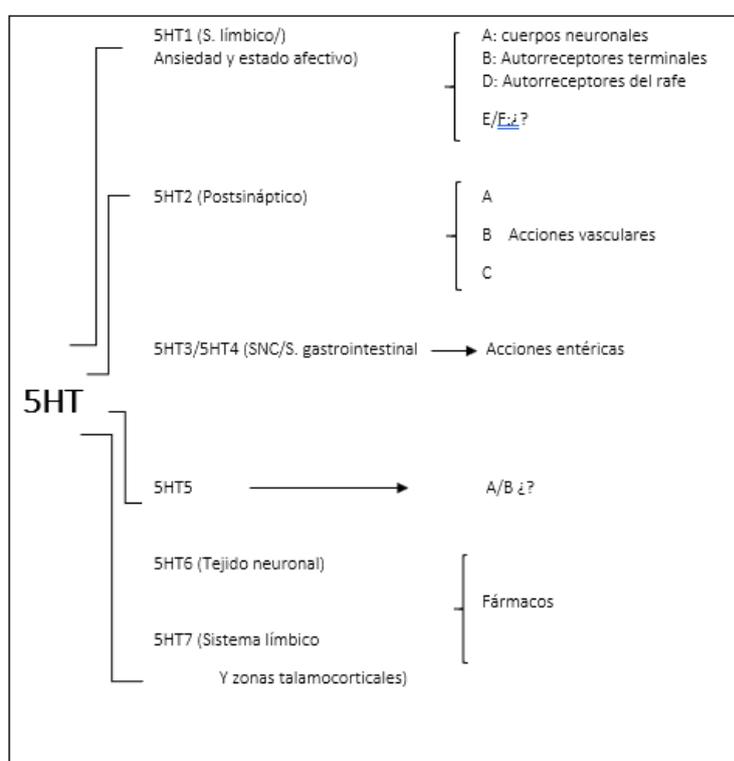


Figura 6. Clasificación de los receptores de serotonina (Iceta, 2008).

Dado que la serotonina está involucrada en la regulación de múltiples funciones, así tiene que ir acompañada de un gran número y distribución de receptores en el organismo.

Los receptores del grupo 5-HT₁ se localizan en regiones límbicas, tanto presináptica (autorreceptores) como postsinápticamente, realizando una acción inhibitoria primordialmente. Este grupo se subdivide en 5 subtipos, A, B, D, E y F. Todos ellos están acoplados de una manera negativa al adenil ciclasa mediante la proteína G_{i/o} (Marston, Garfield, y Heisler, 2011).

El 5-HT_{1A}, es uno de los receptores más estudiados, está localizado en los cuerpos neuronales (autorreceptores), y también se encuentran en el sistema límbico (hipocampo), en la rafe medial y mediano principalmente. Está implicado en procesos de homeostasis, conducta y aprendizaje. Es considerado un receptor inhibitorio, ya que con su activación regula la hiperactivación cerebral (Iceta, 2008).

Los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}, del mismo modo, pueden actuar como autorreceptores terminales y del rafe respectivamente. El 5-HT_{1B} está implicado también en las repuestas del individuo ante un estímulo (Iceta, 2008).

De los 5-HT_{1E} y 5-HT_{1F} no se han descrito las funciones en las que pueden estar implicados.

Los receptores del grupo 5-HT₂, se localizan a nivel postsináptico. Los subtipos 5-HT_{2A} son los receptores más abundantes en la corteza cerebral, encontrándose en el sistema límbico, en el bulbo olfatorio y en los ganglios basales, (Nutt, 2018). Este receptor está relacionado con las conductas del individuo, desempeñando también funciones en el sistema vascular del mismo modo que el 5-HT_{2B}. Ambos receptores están implicados tanto en la hemostasis como en la contracción del músculo liso (Iceta, 2008).

Los receptores 5-HT₃, como ya se ha comentado anteriormente, son los únicos no acoplados a la proteína G_{i/o}, sino que funciona como un canal iónico. Estos receptores se encuentran tanto en el tracto digestivo como en el SNC. Están implicados en los procesos de motilidad, absorción y secreción intestinal (Puig, 2004).

Los receptores 5-HT₄ del mismo modo que los anteriores se encuentran en el tracto digestivo, e interviene en funciones de motilidad, además de actuar en el centro del vómito. Se han encontrado involucrados en patologías cardiacas, urinarias y degenerativas, por lo que su estudio es de gran utilidad (Iceta, 2008).

De los receptores 5-HT₅ se tiene menos información, se han localizado en el cerebro de ratones, y se cree que pueden estar relacionados con las enfermedades neurodegenerativas, pero hasta el momento han sido los menos estudiados (González, Chavez-Pascacio, y Meneses 2013).

Por último, los 5-HT₆ y 5-HT₇ están localizados en el cuerpo estriado, amígdalas, hipocampo y córtex los primeros; y en el sistema límbico y zonas talamocorticales los siguientes. Ambos son muy afines a los fármacos antipsicóticos y antidepresivos (Puig, 2004).

Una vez que la serotonina hace su función en los receptores requeridos, es captada por el SERT e introducida en la célula, donde puede ser almacenada o eliminada.

6.2. Metabolización.

La serotonina es eliminada mediante diferentes rutas. Una de ellas, la principal, es mediada por la enzima monoaminoxidasa (MAO), que convierte al neurotransmisor en ácido indolacético, el cual es eliminado por la orina. Este mecanismo es muy interesante como marcador de la serotonina, debido a que se puede cuantificar y relacionar la cantidad con la presente en el individuo. Otro proceso de eliminación, aunque menos importante es la conjugación hepática (Figura 7) (Devia, 2015).

Hay que destacar también otra ruta muy interesante y que está relacionada con una de las funciones de dicho transmisor. Mediada por la enzima 5-hidroxiindol-o-metiltransferasa la serotonina es convertida en melatonina. Además de ser un medio de eliminación de la 5-HT, es la principal ruta de formación de la melatonina (Devia, 2015).

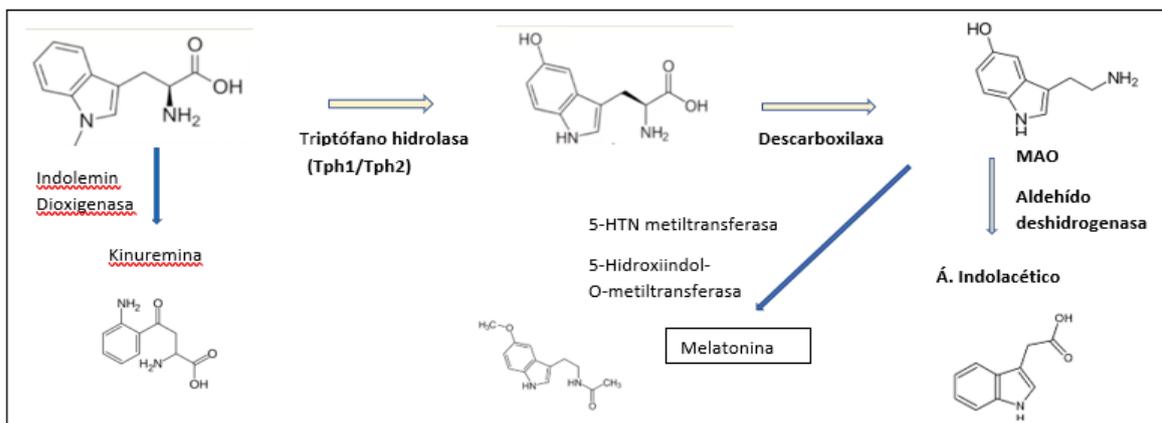


Figura 7. Síntesis y degradación de la 5HT (Devia, 2015).

7. Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS).

Con la demostración y divulgación de estos ensayos, se han ido utilizando diferentes fármacos para paliar el mal o escaso funcionamiento del sistema serotoninérgico por déficit de serotonina. Una de las sustancias más utilizadas hoy en día, no solo en comportamientos agresivos, sino en patologías psiquiátricas y en comportamientos anormales, son los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS). Su principal diana es el transportador de serotonina, SERT (Figura 5). Las sustancias que forman parte de este grupo actúan bloqueando la proteína transportadora encargada de reintroducir la serotonina en la célula (Iceta, 2008).

Se empezó a investigar sobre las sustancias que actuaban en el sistema serotoninérgico en los pabellones de tuberculosos durante dicha pandemia. Para hacer frente a la Mycobacteria se utilizaron dos fármacos principalmente, la Isoniazida, y la Iproniazida. Se observó que los pacientes a los que se les administraban estos fármacos no solo mejoraban clínicamente, sino también anímicamente. Esto es debido a que ambas sustancias se encuentran en el grupo de inhibidores de la MAO, principal ruta metabólica de la serotonina que repercute en una acumulación del neurotransmisor. Así, al observar los efectos tan positivos en los pacientes, se empezó a estudiar más a fondo sobre los efectos y propiedades de estas sustancias. A partir de estos dos fármacos se han ido descubriendo las acciones de otros grupos de sustancias, como por ejemplo los fármacos tricíclicos cuyo efecto tiene repercusiones en el sistema serotoninérgico y actúa inhibiendo la recaptación de serotonina, pero también tiene efectos en otros receptores tales como la noradrenalina, y en otros neurotransmisores cuyos transportadores son similares. Al no ser exclusivo del sistema serotoninérgico se producen muchos efectos no deseados, pero con el tiempo finalmente se obtuvieron sustancias más selectivas como son los ISRS cuya acción se centra en inhibir o bloquear el transportador SERT. Fue en 1987 cuando se utilizó el primer inhibidor selectivo de recaptación de serotonina, la flouxetina, también conocido comercialmente como Prozac. A partir de este primer paso se han ido mejorando exponencialmente los efectos de este grupo de fármacos hasta alcanzar una alta seguridad farmacéutica, aunque no exenta de efectos adversos, (Pérez, 2016).

Los ISRS son fármacos específicos que actúan a nivel del transportador de la serotonina. Actúan específicamente en el transportador de 5-HT. Así se consiguen efectos más específicos y se evitan multitud de efectos secundarios no deseados. Los ISRS están indicados en patologías tales como la depresión, ansiedad, fobias, trastornos alimenticios, TOC y obesidad, entre otros

muchos trastornos. Estos fármacos tardan en hacer efecto clínico, por lo que es necesario esperar alrededor de un mes para ver resultados, se suelen utilizar en periodos de seis meses como mínimo salvo excepciones (Pérez, 2016).

Al igual que muchos fármacos, no está exento de efectos adversos, siendo el más importante el denominado síndrome serotoninérgico. Este síndrome se manifiesta por un aumento de serotonina en el cerebro. No es habitual de manera natural, pero cuando se trata farmacológicamente y además se combina con otras sustancias que favorezcan la acumulación del neurotransmisor, se facilita la manifestación. Paradójicamente, también puede desencadenar ansiedad, trastornos del sueño, alteraciones gastrointestinales, reproductivas y riesgo de sangrado. Como ya se ha comentado la 5-HT se almacena en las plaquetas, pero al inhibir su transporte no se almacena en ellas y se dificulta la capacidad de hemostasia por parte de las mismas mediante la vasoconstricción que provoca. Por todo ello, hay que evitar combinar los ISRS con inhibidores de la MAO, evitar administrar dietas altas en triptófano, medicamentos inhibidores de la función plaquetaria o anticoagulantes y no combinar junto con otros antidepresivos tricíclicos que también favorecen la acumulación de serotonina (Pérez, 2016).

Otro factor a destacar es la vulnerabilidad, la cual depende del individuo. De esta manera, aquellos que presentan hipertensión arterial, colesterol alto y arterioesclerosis van a estar más predispuesto a desarrollar este síndrome. También se ha descrito la llamada metabolización lenta, la cual afecta a un 7% de la población y se caracteriza por una deficiencia en la metabolización de la serotonina. Por último, elevadas concentraciones de proteína C en la sangre también supone un factor de riesgo y de predisposición (Pérez, 2016).

El diagnóstico de esta patología se basa en una completa anamnesis y en la clínica presente. Los afectados pueden presentar cambios de humor, hiperactividad y anomalías neuromusculares. Una analítica ayudará en el diagnóstico definitivo, debido a que se ha descrito que hasta el 15% de los pacientes pueden presentar leucocitosis, y un aumento de la creatinfosfoquinasa y de las transaminasas, además de una acidosis metabólica (Pérez, 2016).

El tratamiento consiste en la inmediata retirada de todo tratamiento involucrado en este proceso, estabilizar al paciente en caso necesario y como fármaco de elección se administra ciproheptadina, un potente antiserotoninérgico que actúa inhibiendo los receptores 5-HT₂ (Pérez, 2016).

Aunque este síndrome es uno de los principales y más graves consecuencias del tratamiento con ISRS, también se han encontrado otras consecuencias graves como son:

- La Hiponatremia por ISRS, cuando el paciente humano presenta valores de sodio plasmático inferior a 136 mEq/l. No se sabe por qué ocurre con exactitud.

- Sangrados digestivos, como consecuencia de una menor recaptación de serotonina se disminuye radicalmente la cantidad de neurotransmisor almacenado en las plaquetas, afectando a la función plaquetaria.

- Riesgo suicida, es un hecho multifactorial. Y por último el síndrome de discontinuación, cuando se suspende bruscamente el tratamiento (Pérez, 2016).

8. Relación sistema serotoninérgico y conducta.

Una vez comentadas las principales funciones de la serotonina y todo su sistema, vamos a centrarnos en su relación con las conductas del individuo.

La agresividad o las conductas agresivas son el resultado de la interacción de varios factores. La impulsividad se relaciona con las emociones y también intervienen los mecanismos inhibitorios del control. Se ha relacionado la agresividad de los individuos con ciertas áreas cerebrales (Tabla 1). Estas estructuras se encuentran las estructuras límbicas, el hipotálamo, la corteza órbita-temporal, y los lóbulos frontales y temporales. Estas zonas serán la diana de diferentes neurotransmisores entre ellos la serotonina (López, 2015).

ÁREA	EFEECTO
Mesencéfalo	Conducta ofensiva, defensiva y predatoria.
Hipotálamo	Conducta agresiva.
Tálamo	Efectos facilitadores e inhibidora de la agresión.
Amígdala	Ataques defensivos y predación.
Bulbo olfatorio	Agresión en machos.
Corteza cerebral	Conducta agresiva.

Tabla 1. Estructuras cerebrales implicadas en la conducta (López, 2015).

La serotonina está implicada en la inhibición de la agresión. Una baja actividad serotoninérgica ha sido relacionada con mayor número e intensidad de conductas agresivas. Esta afirmación se demostró en dos experimentos. Uno de ellos, llevado a cabo por Melhman y

colaboradores (1994), mediante la relación del metabolito de la serotonina, el 5-HIAA, encontrado en el líquido de cefalorraquídeo de macacos jóvenes. Así, se cuantificaron unos niveles más bajos en los individuos más agresivos y dominantes, (Jiménez, 2014).

Este déficit de metabolito puede ser explicado de varias maneras. Como se ha comentado en la introducción, las causas pueden ser extrínsecas. Por ejemplo, si el individuo ingiere una dieta pobre en el precursor (triptófano) se va a producir una menor síntesis de 5-HT y por lo tanto se producirá menos 5-HIAA, (López, 2015).

En el segundo experimento realizado por Ferris (1996), se administró Flouxitina (ISRS) a diferentes hámsters para ver cómo afectaba en su comportamiento. Así se pudo concluir que los animales se encontraban más tranquilos tras la dosis de fármaco, (Jiménez, 2014).

Todo el avance hecho sobre la agresividad y su relación con el sistema serotoninérgico hizo necesario la cuantificación de la 5-HT para poder seguir avanzando en este terreno. Una vía para determinar las bajas concentraciones de serotonina como ya se ha comentado con el experimento de Melhman y colaboradores, se puede hacer estimando la concentración de su metabolito, el ácido hidroxindolacético (5-HIAA). Esta cuantificación se puede hacer en el suero sanguíneo, tomando una muestra de sangre, proporcionando una cuantificación que se aproxima a la cantidad de serotonina presente en el cerebro. Diferentes estudios psiquiátricos relacionan unas bajas concentraciones del metabolito con personas y animales más impulsivos y con mayor índice de actividad suicida (Tovilla- Zarate y Genis, 2012).

Otra alternativa en el estudio de conductas agresivas ha sido la investigación más profunda de los receptores de la 5-HT para indagar en cómo modulaban los comportamientos.

Los receptores están codificados genéticamente, el número de estos es único y diferente en cada individuo. Este hecho no solo depende de los factores genéticos, sino que el ambiente tiene una gran influencia en este aspecto. Se ha mostrado tanto en animales como en personas que experiencias traumáticas en la infancia o en etapas juveniles, disminuyen considerablemente el número activo de receptores. Lógicamente no todos los receptores de este neurotransmisor están implicados en la regulación de las conductas. Unos se encargan preferentemente de regular la función digestiva, otros de los procesos vasculares, etc. Por ello, fue necesaria la clasificación de los distintos receptores para centrarse en aquellos que regulan la conducta y las emociones de una manera directa (López, 2015).

Uno de los receptores más estudiados e implicados en el comportamiento es el 5-HT_{1A}. El receptor 5-HT_{1A}, es un receptor que se encuentra en el sistema límbico (Figura 8) y como se ha comentado anteriormente se encuentra presinápticamente actuando como autorreceptor y postsinápticamente. Estos receptores regulan el flujo de salida de la 5-HT del cerebro anterior (González et al., 2018).

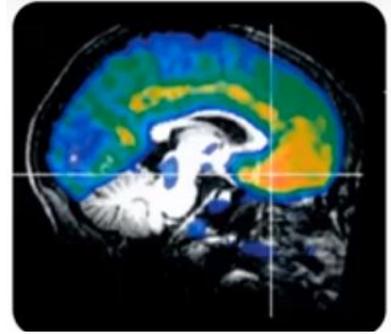


Figura 8. Distribución de los receptores 5-HT_{1A} en el cerebro humano (Nutt, 2018).

Está implicado en procesos tanto psicológicos como de conducta. Se ha demostrado esta relación mediante la supresión genética del receptor en ratones y con la destrucción del núcleo de rafe mediante la utilización de sustancias tóxicas para observar cómo respondía el individuo ante la carencia del receptor. Así, se pudo concluir en cómo su ausencia provocaba animales más estresados y ansiosos (López, 2015).

También se demostró sus funciones mediante múltiples aplicaciones farmacológicas, mediante la utilización de agonistas y antagonistas del 5HT_{1A}, (Tabla 2). En un estudio de De Boer y Koolhaas, se utilizó una cepa de ratones agresivos, sobre los que se observó y registraron sus comportamientos, clasificándolos de 0-5 de menos a más agresivos. Más tarde se administró el fármaco B-OH-DPAT, agonista del receptor 5-HT_{1A}. A los pocos días, los sujetos fueron sacrificados y se estudió la expresión de dicho receptor en el cerebro. Se pudieron sacar varias conclusiones. Primero, que el 5-HT_{1A} estaba implicado en las conductas agresivas en la infancia. Por otro lado, que su desensibilización era crucial para que la agresión se ejecutara. Y, por último, que todo ello estaba determinado genéticamente (López, 2015).

RECEPTOR	Agonistas selectivos	Antagonistas selectivos
5-HT _{1A}	B-OH-DPAT Buspirona	WAY 10D635 Pindolol
5-HT _{1B}	CP 93129 CGS 12066	SB 224289 Cianopindolol
5-HT _{1D}	Sumatriptan L 694247	GR 127935 SB 224209
5-HT _{1E}	5-CT	Metiotepina
5-HT _{1F}		
5-HT _{2A}	α-metil-5-HT DOB DOI DOM	MDL 100907 Espiperona Ketanserina Ritanserina
5-HT _{2C}	α-metil-5-HT DOI	Mesufergina 242084
5-HT ₃	α-metil-5-HT m-clorofenil- biguanida	Granisetron Ondansetrom Tropisetrom
5-HT ₄	Metoclopramida Renzapride	CR 11308 SB 204070
5-HT ₅	---	Metiotepina
5-HT ₆		Metiotepina SB 271046
5-HT ₇		Metiotepina SB 258719

Tabla 2. Clasificación de los diferentes agonistas y antagonistas de los receptores de la 5-HT (Soria et al., 2008).

Así, se puede afirmar que al ser estimulados los receptores 5-HT_{1A}, se producía una menor actividad cerebral y se conseguían individuos menos ansiosos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que este hecho no es específico, ya que no solo está relacionado con conductas agresivas, sino que también interviene en otro tipo de funciones (López, 2015).

Del mismo modo que el receptor anterior, con el receptor 5HT_{1B} también se realizaron estudios donde se eliminó el gen que codificaba este receptor, y el resultado fue la obtención de ratones mucho más impulsivos y agresivos. Farmacológicamente hablando, con el uso de agonistas (Tabla 2), es decir, estimulando este receptor se obtuvieron comportamientos más tranquilos, relacionándolo con un efecto anti-agresivo, (López, 2015).

Otro de los receptores más estudiados relacionados con la conducta, es el 5-HT_{2A}. Este receptor es el mayoritario en la corteza cerebral (Figura 9). Específicamente está muy expresado en las células piramidales, neuronas que se encuentran en diferentes localizaciones del cerebro, entre ellas la corteza cerebral, y que regulan la información a través del cerebro. Son la principal fuente de excitación de la corteza prefrontal (González et al., 2018). Este receptor puede tener un efecto ansiogénico. Diferentes polimorfismos y otros factores biológicos han relacionado estos receptores con individuos más propensos a sufrir ansiedad y más débiles a la hora de ser influenciados. La 5-HT actúa como agonista en la supresión de conductas agresivas en los receptores 5-HT₂, por lo tanto, un déficit de serotonina provocaría o favorecería una desinhibición o incremento de la conducta agresiva frente a la provocación (González et al., 2018).

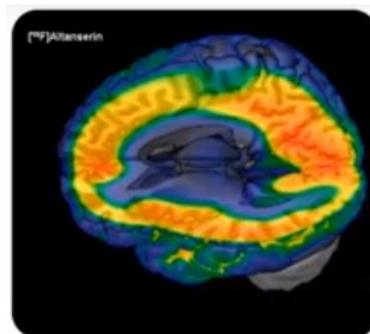


Figura 9. Distribución de los receptores 5-HT_{2A} en el cerebro humano (Nutt, 2018).

8.1 Tratamientos para paliar la conducta agresiva de los perros.

En los últimos años se ha descrito un importante incremento de pacientes con conductas agresivas. Para paliar estos comportamientos pueden servir de herramientas diferentes tratamientos, los cuales van a ser elegidos dependiendo del diagnóstico determinado en el paciente.

Entre los tratamientos más comunes se pueden encontrar ejercicios para la modificación de la conducta orientados tanto para el animal como para su dueño. La actividad física también es un método utilizado, ayuda a canalizar la energía del perro y tiene consecuencias hormonales muy positivas. Como se ha comentado con anterioridad la suplementación dietética, como por ejemplo podría ser el triptófano actúa incrementando los niveles de serotonina por lo que se aumentarían de nuevo los efectos positivos en el paciente. En ocasiones se opta por complementar los pasos anteriores con sustancias farmacológicas, no siendo nunca sustitutivos de ellos, sobre todo hablando del proceso de cambio de conducta, el cual es fundamental para la mejora. En otros casos también se hace necesario el tratamiento quirúrgico, optando por las castraciones. Este último paso no es un tratamiento de elección en todos los individuos, sobre todo es afectivo a edades tempranas y en individuos machos (Damián et al., 2011). Todas estas decisiones serán tomadas por parte del profesional dependiendo del caso específico en el que se encuentre el cánido.

Desarrollando los pasos anteriores, uno de los tratamientos más importantes por no decir el más, es el cambio de conducta. En este punto se incluiría tanto el cambio de ambiente, controlando en la medida de lo posible los estímulos que desencadenan la conducta agresiva, y por otro lado controlando la relación del humano y su mascota, llevando a cabo una estimulación emocional sin estrés (Pérez, 2020).

Haciendo más hincapié en el aspecto farmacológico. Se pueden dividir en dos tipos de pacientes. Por un lado, estarían aquellos que tienen una patología previa, que es la causante de la agresión. En esta clasificación se pueden incluir patologías que provoquen dolor, patologías hormonales que afectan al estado del ánimo... Así, una vez controlada la causa primaria se controlarían las conductas indeseadas (Camps et al., 2012).

Por otro lado, estarían aquellos individuos que carecen de patologías previas y cuyo tratamiento estaría dirigido directamente a la conducta patológica. Es muy importante concienciar al cliente que este paso solo es complementario al tratamiento de cambio de conducta, nunca será una alternativa ni sustitutivo de la misma (Polo et al., 2015).

Algunos de estos fármacos son los antidepresivos tricíclicos ya en desuso como consecuencia de su poca especificidad y por lo tanto por la cantidad de efectos adversos que se observan al ser utilizados (Pérez, 2016). También hay que nombrar a los agonistas y antagonistas de la serotonina, cuya función es estimular o frenar la acción de los receptores 5-HT, (Tabla 2) (Pérez, 2020).

Todas estas sustancias se pueden utilizar, pero el tratamiento más utilizado en la actualidad es el basado en la administración de los ISRS. Los ISRS se utilizan para múltiples problemas comportamentales en los animales de compañía, pero en este trabajo se va a hablar específicamente de las conductas agresivas en el perro (Pineda, 2017).

Dentro de este grupo las sustancias más utilizadas son el Citalopram, la Fluvoxamina, la Paroxetina y la Setralina, aunque el más extendido es la Flouxetina. La acción que desempeñan los ISRS es bloquear los sistemas de recaptación de serotonina presinápticos, es decir el transportador de serotonina, de tal modo que con el uso continuado se produce un aumento de 5-HT por acumulación (Pérez, 2016).

El Clorhidrato de Flouxetina, es el fármaco predilecto de los ISRS. Es una sustancia específica del transportador de serotonina, de tal forma que no se va a unir a transportadores de otros sistemas tales como el colinérgico, adrenérgico ni a los receptores de histamina (Pérez, 2016). Esto supone una ventaja enorme ya que se minimizan enormemente los efectos adversos

que ocurrían con los antiguos fármacos, en los que la sedación, la hipotensión y la somnolencia eran habituales. La utilización de Flouxitina ha evidenciado claras mejorías en las conductas agresivas por dominancia. En un ensayo, fue administrada a diferentes ratas para verificar su efectividad y efectivamente se consiguieron ratas mucho más tranquilas. Además, se han descrito mejorías en la irritabilidad crónica, en los síntomas de la depresión y ayuda a los pacientes a responder de una manera más tranquila frente a situaciones estresantes (Pineda, 2017).

Aunque hasta ahora solo se haya hablado de los ISRS como tratamiento único, es muy habitual combinarlo con otras sustancias, como por ejemplo con las Benzodicepinas, al ser estos muy eficaces en el manejo de la ansiedad y por poseer una amplia seguridad terapéutica, lo que da mucho juego a la hora de su utilización (Pineda, 2017).

En los últimos años, se han descrito a estos dos grupos como un dúo muy interesante como tratamiento en perros con problemas comportamentales. Mientras que las Benzodicepinas son más efectivos frente los síntomas somáticos, los ISRS dirigen su acción frente a los síntomas psíquicos, por lo que su combinación es un tratamiento muy efectivo y seguro para nuestros animales (Pineda, 2017).

Poniendo todo lo anterior en un contexto más práctico, con respecto a los resultados de los cánidos con agresividad por dominancia que siguieron un programa de conducta individualizado, aplicando dicha actividad 10 minutos diariamente, junto con la castración de los machos y complementando todo lo anterior con terapia farmacológica, se obtuvieron resultados significativamente positivos en el 75% de los pacientes (Polo et al., 2015).

En otros tipos de agresividad se obtuvieron resultados mucho más impresionantes, en torno al 94% de los pacientes mejoraron. Estos datos fueron visualizados en perros con agresión por territorialidad que se les aplicó la terapia de modificación de la conducta individualizada junto con la castración (Polo et al., 2015).

En otro estudio de la Universidad de Barcelona de Mariotti y colaboradores se contó con un total de 100 perros, que acudieron como pacientes al hospital de la universidad. Fueron seleccionados tras una amplia anamnesis para verificar el manejo, el tipo de alimentación y los hábitos de vida de cada individuo y así poder hacer un diagnóstico. Paralelamente fueron sometidos a diferentes controles médicos con el propósito de descartar posibles patologías previas pasadas inadvertidas hasta el momento.

Así, se continuó obteniendo diferentes muestras sanguíneas de estos 100 individuos. Muestras previas al desarrollo del estudio, durante el mismo y al finalizar, con el fin de poder comparar las posibles variaciones en los niveles de serotonina y su metabolito a medida que avanzaba el estudio. De tal manera que se distribuyeron a los perros en tres grupos diferentes, cada uno con unas características determinadas. Dos de los tres grupos estaban integrados por perros no agresivos, pero lo que les diferenciaba eran los parámetros dietéticos. Un grupo estuvo suplementado con triptófano mientras que el otro solo ingerida el pienso estándar proporcionado específicamente para el experimento. Con ello lo que se quería demostrar era la influencia de las variantes nutricionales en el comportamiento. Finalmente, el grupo restante estaba integrado por los individuos agresivos, careciendo los mismo de un control de la alimentación ni el entorno.

El propósito de este experimento era verificar la correcta o no función serotoninérgica de estos animales, mediante la medición de serotonina (5-HT) y de su metabolito (5-HIAA) en suero. Mediante las muestras obtenidas se determinaron los perfiles séricos de los dos primeros grupos que eran aquellos sometidos a variaciones externas y se compararon con los perfiles de los perros agresivos

Durante todo el estudio se obtuvieron cuatro muestras. La primera antes de comenzar el ensayo, la segunda tras cuatro semanas de administración, la tercera a las seis semanas de tratamiento en la que se incluyó una nueva variable, el ejercicio. Para ello los animales fueron ejercitados con intensidad, cuatro veces por semana durante un periodo mínimo de dos semanas. De tal manera que la cuarta muestra se recogió a las cuatro semanas de terminar el estudio, es decir, sin administrar el pienso específico, ni el triptófano y con ausencia de ejercicio.

Los resultados obtenidos relacionaron claramente la suplementación de triptófano con una subida significativa en los niveles de serotonina y de metabolito plasmático. Del mismo modo los efectos del ejercicio también mostraron un aumento del neurotransmisor. Demostrando de nuevo que la actividad física regular y moderada aumenta el 5-HIAA y también influido por un aumento en la ingesta del precursor.

En otro estudio de la Universidad de Zaragoza realizado por Rosado et al, también se cuantificó la serotonina en los grupos de perros agresivos y control, y se confirmó de nuevo que los niveles séricos de 5-HT variaban dependiendo del grupo, obteniendo valores superiores en los individuos control. También se compararon las variaciones entre los sexos para ver si había una diferenciación significativa y como se puede verificar (Figura 10), los resultados son bastante similares. Se muestran por otro lado las mediciones llevadas a cabo en diferentes localizaciones

(Figura 11), en suero, plasma y en las plaquetas, obteniendo los resultados más elevados en el suero. La medición sérica es un método muy interesante como aplicación médica futura, para valorar la respuesta del animal frente al tratamiento.

Parameter	Group	Mean (SE)	P	Gender	Mean (SE)	P
Serotonin (ng/ml)	Aggressive	278.5 (15.1)	**	Male	298.4 (19.4)	NS
	Control	387.4 (27.5)		Female	299.1 (19.8)	

Figura 10. Datos sobre las concentraciones de serotonina medida por grupos y sexo (Rosado et al., 2010).

Table Mean (SE) concentrations of serotonin in serum, plasma, and platelets of aggressive (n = 28) and control nonaggressive dogs (n = 10)

Serotonin	Group	Mean (SE)	P
Serum (ng/mL)	Aggressive	209.6 (15.9)	*
	Control	282.5 (28.1)	
Plasma (ng/mL)	Aggressive	24.4 (3.2)	**
	Control	51.8 (5.7)	
Platelets (ng/10 ⁸ plts) ^a	Aggressive	61.6 (6.0)	*
	Control	90.8 (10.7)	

Figura 11. Representación de las concentraciones de serotonina obtenidas en suero, plasma y plaquetas (Rosado et al., 2010).

En ocasiones ocurre que los resultados de los estudios no son los esperados, como es el caso del realizado por Giacomo Riggio y colaboradores. De nuevo en este experimento se quiso poner en estudio la relación de la agresión con los niveles séricos de la serotonina y el triptófano.

Para ello se utilizaron 39 perros mestizos, 15 hembras y 24 machos, con una edad media de 5,6 años. Se dividieron en dos grupos, pero manteniendo las mismas características de alojamiento, alimentación en cuanto a horas de repartición como a tipo de alimento utilizado, en este caso se utilizó un pienso.

Estos perros no tenían valorado el diagnóstico de comportamiento. Y solo se les inspeccionó para descartar patologías. Durante dicha exploración se clasificó a los individuos en diferentes grupos del 0 al 6 basándose en cómo se habían comportado en la evaluación por parte del veterinario, clasificando como 0 aquellos animales que estuvieron tranquilos sin ningún tipo de estrés y el 6 animales que intentan escapar y presentan conductas agresivas durante la manipulación.

Así se obtuvieron los siguientes grupos diferenciados (Figura 12). Ningún individuo fue clasificado en el grupo 6, el grupo más agresivo, ya que no se desencadenó ninguna agresión durante el manejo. Aprovechando la consulta que se hacía para esta clasificación se sacaron muestras de sangre para cuantificar la cantidad de serotonina y triptófano sérico que presentaban y así poder compararlo con las reacciones de los perros.

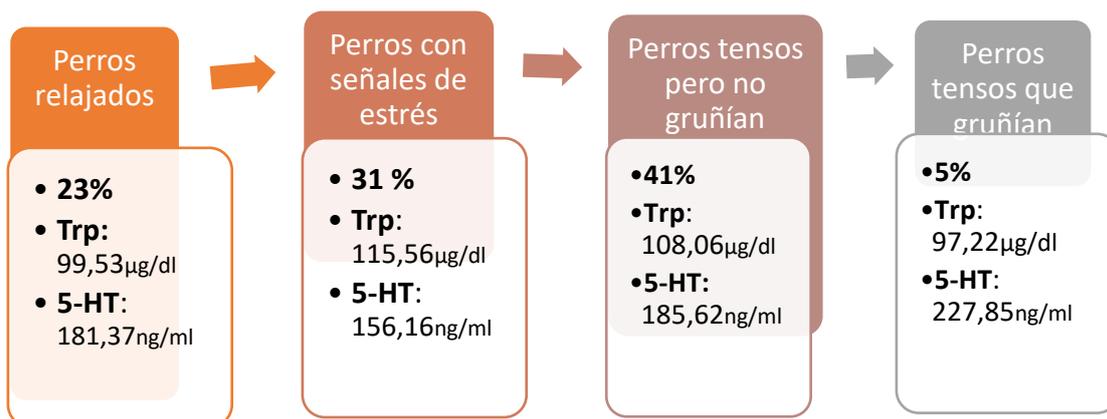


Figura 12. Clasificación del porcentaje en cada grupo, y media de las concentraciones séricas del triptófano y serotonina de 39 cánidos en estudio, (Riggio et al., 2019).

Una vez obtenido todos los datos, se vio que en este estudio no se entraron correlaciones entre los niveles de triptófano y serotonina. Esto podría explicarse por la barrera hematoencefálica que limita el paso de triptófano periférico a central y de la serotonina en sentido contrario.

Tampoco se encontraron diferencias ni relación entre las cantidades de la 5-HT y su precursor y las conductas que habían tenido los individuos. Como se puede observar los perros del grupo más nervioso tienen niveles más altos de serotonina y según otros estudios como los comentados con anterioridad deberían de tener el nivel más bajo. Pero hay que tener en cuenta que no se ha hecho un diagnóstico profundo de la conducta, sino que simplemente se ha interpretado el comportamiento durante una breve manipulación lo que podría explicar este resultado.

Una vez hablado de los tipos de tratamientos más habituales en la clínica etológica, hay que tener en cuenta que en muchas ocasiones se pueden tomar medidas de prevención para minimizar la aparición de la conducta patológica. Para entender en qué puntos se debe influir,

es importante explicar las diferentes etapas en la vida del perro y cómo repercuten las experiencias del animal en su futuro comportamiento.

8.2. Etapas en la vida del perro y su relación con conductas agresivas en la vida adulta.

Todas las manipulaciones genéticas y ambientales que ha hecho el hombre en la domesticación del lobo repercuten actualmente en los comportamientos de los cánidos. Hablando de una manera individualizada, la vida del perro se puede clasificar en diferentes periodos, en los que las experiencias vividas y aprendidas además de la información genética, darán lugar a la futura “personalidad” del animal (Salar, 2019).

El primer periodo es el prenatal. En esta etapa el animal está siendo gestado, aunque resulte extraño en este periodo ya se producen respuestas a estimulaciones táctiles a partir del día 45 de gestación. Al acariciar el vientre materno se produce una respuesta motriz por parte del feto. Cuando una perra preñada es acariciada, su camada es más dócil. Este estímulo activa el sistema parasimpático proporcionando una sensación de calma. Además, también influye en el funcionamiento de órganos, mejorando la actividad digestiva y proporcionando un bienestar en el nexo emocional (Salar, 2019).

Se puede afirmar que hay una necesidad innata de contacto en todas las especies. Diferentes experimentos con ratas han reconocido que aquellas gestantes manipuladas, daban lugar a crías más manejables y resistentes tanto a enfermedades como a situaciones indeseables, transmitiéndose esta información fenotípicamente de generación en generación (Dehasse, 1994).

La segunda etapa tiene lugar en vida, se denomina neonatal, desarrollándose desde el nacimiento hasta el día 12 de vida. En este periodo, el animal solamente come y duerme. El individuo carece de un sistema nervioso desarrollado, el cual va siendo funcional con el paso del tiempo mediante la sinaptogénesis. Este proceso también depende de la interacción del cachorro con el ambiente. Factores tales como una carencia de atención materna, déficits alimentarios, enfermedades e incluso el estrés afectan negativamente a este desarrollo (Salar, 2019).

La siguiente etapa es el periodo de transición, que tiene lugar hasta la tercera semana de vida. En esta etapa empiezan a tener interacciones con sus hermanos y empiezan a utilizar los sentidos de la vista y el oído (Salar, 2019).

El periodo de sociabilización es la etapa que continúa y una de las más importantes en cuanto a la etología se refiere. Esta etapa tiene lugar desde la tercera semana de edad hasta las 12-14 semanas. Los órganos de los sentidos comienzan a ser funcionales, y el animal desarrolla por completo la actividad motora. Esta etapa es la más influyente para el cachorro. Se empiezan a marcar patrones de dominancia y sumisión. Comienza a identificar a los miembros de su especie y el animal va adquiriendo los patrones sociales que serán la base en su comportamiento como adulto. Durante este periodo el perro reconocerá su parentesco (impresión filial), desarrollará relaciones sociales intraespecíficas (impresión fraternal), descubrirá las relaciones (impresión sexual) y fomentará la supervivencia de la especie (impresión filial y sexual) (Salar, 2019).

Mediante diferentes experimentos llevados a cabo en el laboratorio de Jackson, se aislaron diferentes perros, con características de aislamiento diferentes, variándose el sexo, el tiempo de aislamiento y la convivencia con otras especies durante el mismo. Por un lado, se observó que aquellos perros que fueron reintroducidos con animales de su misma especie eran capaces de integrarse siempre y cuando los individuos sociabilizados respondieran con juego ante la presentación. Mientras que cuando la manada respondía de una manera agresiva a la introducción, el animal se aislaba y no eran capaz de integrarse, siendo nulo su contacto (Dehasse, 1994).

También se observó que la presencia de otras especies no daña la identificación de la especie en sí. Explicándolo con un ejemplo, un chihuahua fue separado de su madre precozmente y fue criado con varios gatos. En un primer momento el perro se acostumbró a su presencia hasta tal punto que prefería la presencia de los felinos antes que los propios individuos de su especie, pero en el momento en el que fue incorporado en la camada perruna, se integró en un periodo de dos semanas, cambiando radicalmente su preferencia en cuanto a compañía (Dehasse, 1994).

El periodo juvenil es el que conecta con la etapa anterior y el animal empieza a aplicar lo aprendido en la etapa de sociabilización. Aquí tiene lugar el aprendizaje de la inhibición del mordisco, uno de los tipos de agresión comentado en la introducción del trabajo. Esta etapa finaliza con la madurez del animal (Salar, 2019).

Para finalizar, está el periodo senil. En este periodo se producen cambios en el comportamiento del individuo, pero son específicos del mismo. En ocasiones pueden convertirse en seres más dependientes aumentando la demanda de atención o por el contrario pueden comportarse con intolerancia al acercamiento (Salar, 2019).

Para finalizar, hay que mencionar que a pesar de haber avanzado mucho en el descubrimiento de nuevas terapias puestas en práctica en las consultas de etología para paliar las consecuencias de los problemas de comportamiento, hay ciertas curiosidades en las etapas de vida de los perros (Figura 13) que pueden influir en mayor o menor medida en la futura personalidad del animal y por lo tanto se convierten en información bastante interesante que transmitir al propietario. De esta manera se pueden impedir posibles errores de manejo que pueden fomentar la conducta patológica en el futuro.

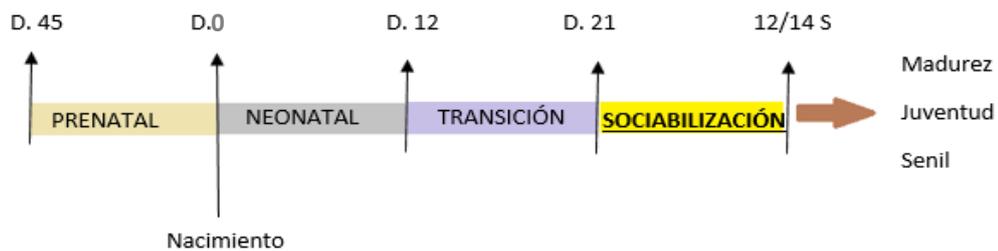


Figura 13. Esquematización de los diferentes periodos en la vida del perro.

9. Conclusión.

Aunque hay muchos factores involucrados en los comportamientos patológicos de nuestros animales de compañía, múltiples estudios han demostrado que el sistema serotoninérgico, su neurotransmisor y sus receptores repercuten directamente en la personalidad de nuestro perro. Estos comportamientos anormales han supuesto un problema grave en la convivencia de las personas con sus mascotas, pero con los estudios más actuales se han encontrado herramientas que pueden ayudar a mejorar las situaciones entre perro y propietario. En la actualidad se encuentran múltiples opciones disponibles dependiendo del tipo de diagnóstico del perro. El tratamiento fundamental es el conductual con el que se trabaja para obtener la modificación de la conducta no deseada del animal, y este puede ser complementado con otros tratamientos, que pueden ser quirúrgicos incluyéndose las castraciones; o farmacológicos donde hay diversas sustancias siendo el más comúnmente utilizado los ISRS. Siguiendo las pautas indicadas los profesionales se suelen obtener resultados bastante positivos.

Por otro lado, las mediciones de serotonina en suero se han convertido es una potencial herramienta de diagnóstico para comprobar la evolución de los pacientes, al verse alterado el sistema serotoninérgico con el uso de los tratamientos tanto conductuales como de otro tipo, y haciendo así una mejor valoración global de animal.

10. Conclusion.

Although there are many factors involved in the pathological behaviors of our companion animals, multiple studies have shown that the serotonergic system, its neurotransmitter, and its receptors have a direct impact on the personality of our dog. These abnormal behaviors have been a serious problem in the coexistence of people with their pets, but the most current studies have found tools that can help improve situations between dog and owner. Currently there are multiple options available depending on the type of diagnosis of the dog. The fundamental treatment is the behavioral one with which one works to obtain the modification of the unwanted behavior of the animal, and this can be complemented with other treatments, which can be surgical, including castrations; or pharmacological where there are various substances, the most commonly used being the SSRIs. Following the indicated guidelines, professionals usually obtain quite positive results.

On the other hand, serum serotonin measurements have become a potential diagnostic tool to check the evolution of patients, as the serotonergic system is altered with the use of both behavioral and other treatments, thus making a best overall assessment of the animal.

11. Valoración personal.

Antes de hacer este trabajo había oído hablar de la serotonina como “La hormona de la felicidad”. Sabía que estaba implicada en muchas funciones del organismo, sobre todo viendo anuncios acerca de las diferentes propiedades que tenía esta amina, pero ignoraba totalmente el mecanismo tan complejo de la 5-HT y de su sistema. He disfrutado mucho haciendo esta revisión bibliográfica sobre todo en la parte de fisiología más pura, me parece fascinante todo lo que ocurre internamente y cómo su funcionamiento repercute en los actos, las emociones y en la forma de comportarse.

Aunque admito que la elección del tema fue puramente casualidad debido a que la mayoría de los trabajos ya estaban elegidos desde el año anterior, estoy muy contenta de haber podido estudiar más a fondo sobre la serotonina en particular, y además con ayuda de mi tutor José Emilio, quien se ha volcado a la hora de orientarme y de resolverme las dudas en este extenso tema. Aunque aún me queda mucho por indagar, siento que he aprendido bastante sobre las diferentes implicaciones que tiene el sistema serotoninérgico y espero que se investigue mucho más, porque me parece un “mundo” fascinante.

13. Bibliografía.

Agus, A. Planchais, J. y Sokol, H. (2018). *Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease*. Cell Host & Microbe Review.

Amat Grau, M. (2011). *Factores De Riesgo Implicados En El Comportamiento Agresivo Del Perro Y Del Gato*. Dipòsit Digital de Documents de la UAB.

Artigas, F. (1997). *El transportador de serotonina como diana terapéutica*. 2, 13:19.

Barrera, G. Elgier, Á. Jakovcevic, A. Mustaca, A. y Bentosela, M. (2009). *Behavioral Disorders In Domestic Dogs (Canis Familiaris): Psychology Of Learning Contributions*. Revista de Psicología, vol. 13, núm. 2, 2009, pp. 123-146.

Bentanachs, V. y Sirvent, N. (2013). *Deontología y Veterinaria legal*.

Berend, O. (2005). *Serotonin and aggression*. Annals of the New York Academy of Sciences 1036, 382-92.

Boer, S.F. y Koolhaas, J.M. (2005). *5-HT1A and 5-HT1B receptor agonists and aggression: A pharmacological challenge of the serotonin deficiency hypothesis*. European Journal of Pharmacology, 526, 125-139.

Brunton, LL. Chabner, BA. y Knollmann, BC. (2011). *Terapia farmacológica de la depresión y los trastornos de ansiedad*. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutic. cap 17.

Camps, T. Amat, M. Mariotti, VM. Le Brech, S. y Manteca, X. (2012). *"Ain-related aggression in dogs: 12 clinical cases*. Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research Volume 7, Issue 2, 99–102.

Corona, E. (2017). *Los perros en América: algunos aspectos sobre su origen*. Delegación Inah Morelos 778, mayo 14.

Damián, J. Ruíz, P. Belino, M. y Rijo, R. (2011). *Razas De Perros*. Revista Argentina De Ciencias Del Comportamiento. Vol. 3, núm. 2, pp. 19-28.

De Boer, S.F. and Koolhaas, J.M. (2005) *5-HT1A and 5-HT1B receptor agonists and aggression: A pharmacological challenge of the serotonin deficiency hypothesis*. European Journal of Pharmacology 5. 26, 125-139.

De Palma, C. Viggiano, E. Barillari, E. y Palme, R. (2005). *Evaluating the temperament in shelter dogs*. Behaviour 142(9):1313-1334.

Dehasse, J. (1994). *Desarrollo sensorial, emocional y social del perro joven*. The Bulletin for Veterinary Clinical Ethology, Vol 2, No 1-2, pp 6,29, (Bruselas).

Devia, E. (2015). *Efecto de la suplementación en dieta de l-triptófano y melatonina sobre el contenido de serotonina, melatonina y la actividad enzimática digestiva en el tracto gastrointestinal de Oncorhynchus kisutch*. Universidad de ciencias aplicadas y ambientales u.d.c.a facultad de ciencias pecuarias programa zootecnia puerto montt – chile.

- Diveiro, S. Tami, G. y Barone, A. (2008). *Relationship between management factors and dog behavior in a sample of Argentine Dogs in Italy*. Journal of Veterinary Behavior Clinical Applications and Research 3(2):59-73
- Dreher, V. y Marjolyn, G. (2019). *Percepción de los propietarios sobre posibles problemas de comportamiento en perros (Canis lupus familiaris) atendidos en dos Clínicas Veterinarias en la ciudad de Guayaquil*. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.
- Fasipe, OJ. (2018). *Neuropharmacological classification of antidepressant based on their mechanisms of action*. Arch Med Health Sci 6:81-94.
- Ferris, C.F. (1996). *Serotonin diminishes aggression by suppressing the activity of the vasopressin system*. Annals of the New York Academy of Sciences, 794: 98-103.
- Fragua, V. González-Ortiz, G. Villaverde, C. Hervera, M. Mariotti, VM. Manteca, X. y Baucells, MD. (2011). *Preliminary study: voluntary food intake in dogs during tryptophan supplementation*. Br J Nutr. Oct;106 Suppl 1:S162-5.
- González, I. Paz, D. Galicia, O. y Sánchez, H. (2018). *Implicaciones del sistema serotoninérgico y la neuroglia en los mecanismos del estrés: Una breve revisión*. Una breve revisión Psicología Iberoamericana, vol. 26, núm. 1.
- Gonzalez, R., Chavez-Pascacio, K. & Meneses, A. (2013). *Role of 5-HT5A receptors in the consolidation of memory*. Behav Brain Res, 252, 246-51.
- Hill House, M. y Porter, JH., (2015). *A brief history of the development of antidepressant drugs from monoamines to glutamate*. Experimental and clinical psychopharmacology, 23(1), 1-21.
- Iceta, R. (2008). *Caracterización del transportador de serotonina humano de células CACO-2: Estudio de los mecanismos de regulación fisiología*. Departamento de Farmacología y Fisiología, Unidad de Fisiología. Facultad de Veterinaria de Zaragoza.
- Jiménez, F. (2014). *Influencia en los niveles de serotonina, dopamina y testosterona, en el comportamiento agresivo-combativo en el toro de lidia ("Bos taurus L.")*. Tesis complutense de Madrid.
- Latorre, E. Alcalde, A. y Mesonero, JE. (2013). *Implicación del transportador de serotonina (sert) en las patologías inflamatorias intestinales*. Boletín informativo de la SECF Volumen 16 - nº 2.
- López, P. (2015). *Relación entre los niveles de serotonina con la agresión y la violencia*. Universidad Miguel Hernández. Trabajo de Fin de Grado.
- Lottem, E. Banerjee, D. Vertech, P. Sarra, D. Lohuism, M. y Mainen, ZF. (2018). *Activation of serotonin neurons promotes active persistence in a probabilistic foraging task*. NATURE COMMUNICATIONS 9:1000.
- Manteca, X. (2003). *Etología clínica veterinaria del perro y del gato*.
- Mariotti, VM. Amat, M. Hervera, M. Baucells, M. y Manteca, X. (2009). *Factores ambientales implicados en el control de la conducta del perro y del gato: alimentación, manejo y ejercicio*. Clin. Vet. Peq. Anim, 29 (4): 209-215.
- Marston, O. J., Garfield, A. S. & Heisler, L. K. 2011. *Role of central serotonin and melanocortin systems in the control of energy balance*. Eur J Pharmacol, 660, 70-9.

Mehlman, P. T., Higley, J. D., Faucher, I., Lilly, A. A., Taub, D. M., Vickers, J., Suomi, S. J., & Linnoila, M. (1994). *Low CSF 5-HIAA concentrations and severe aggression and impaired impulse control in nonhuman primates*. The American Journal of Psychiatry.

Pérez, A. (2020). *Review of aggressiveness in dogs and proposal of diagnostic table. Final degree project*. Universidad de Barcelona.

Pérez, V. (2016). *Perfil de riesgo de los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Risk profile of antidepressants selective reuptake inhibitors (SSRIs)*. N°3: 25-33.

Pineda, S. (2017). *Utilización de la combinación de benzodiazepinas con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, y utilización del oligoelemento litio en el tratamiento de los trastornos de ansiedad y agresividad en perros*. Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid.

Pineda, S. Olivares, Á. Anzola-Delgado, B. e Ibáñez-Talegón, M. (2017). *Terapia farmacológica combinada de alprazolam-fluoxetina para el tratamiento de los problemas relacionados con ansiedad en perros*. Revista Científica, vol.27, núm. 6, noviembre-diciembre, pp. 375-38.

Polo, G. Calderón, N. Clothier, S. De Cassia, R. y García, M. (2015). *Understanding dog aggression: Epidemiologic aspects In memoriam, Rudy de Meester (1953-2012)*. Journal of Veterinary Behavior. Volume 10, Issue 6, November–December 2015, Pages 525-534.

Puig, M.V. (2004). *Control recíproco entre la corteza prefrontal y los núcleos del rafe. papel de los receptores de serotonina*. Tesis doctoral Barcelona.

Riggio, G. et al., (2020). *Serotonin and Tryptophan Serum Concentrations in Shelter Dogs Showing Different Behavioural Responses to a Potentially Stressful Procedure*. Department of Veterinary Sciences, University of Pisa.

Rosado, B. García-Belenguer, S. León, M. Chacón, G. Villegas, A. y Palacio, J. (2012). *Assessment of serotonin in serum, plasma, and platelets of aggressive dogs*. Journal of Veterinary Behavior Volume 7, Issue 6, 348-352.

Rosado, B. García-Belenguer, S. León, M. Chacón, G. Villegas, A. y Palacio, J. (2010). *Blood concentrations of serotonin, cortisol and dehydroepiandrosterone in aggressive dogs*. Applied Animal Behaviour Science 123 (124–130).

Sal, E. y Rosas, M. Fernández, V. Lira, B. y Santiani, A. (2010). *Tipo y frecuencia de agresividad canina a humanos en pacientes de una Clínica Veterinaria en Lima*. Rev. investig. vet. Perú v.21 n.1 Lima.

Salar, C. (2019). *Influencia del destete precoz y la socialización inadecuada en el desarrollo de problemas de comportamiento en el perro. A propósito de un caso*. Trabajo Fin de Grado. Facultad de Veterinaria.

Sebastián, JJ. y Sebastián, B. (2018). *La serotonina y los dos cerebros: Directora de orquesta de la fisiología intestinal y del estado de ánimo Papel en el síndrome del intestino irritable*. Medicina naturista; Vol. 12 · Nº 2-

Soria, C. Pérez, M. Flores, M. y Feria, A. (2008). *Papel de la serotonina en la conducta agresiva*. Revista Mexicana de Neurociencia 9(6): 480-489.

Talegón, M. y Paricio, C. (2009). *Agresividad Intraespecífica en perros*. Argos: Informativo Veterinario, nº107 (Abr), págs. 46-49.

Torres, M. (2018). *Estudio diagnóstico de la aplicación de la etología en el hospital veterinario de pequeñas especies de la UAEM*. Universidad Autónoma del Estado de México.

Tovilla-Zarate, C. y Genis, A. (2012). *Los Genes, el sistema serotoninérgico y la conducta suicida*. International Journal of Psychological Research, vol. 5. 52-58 Universidad de San Buenaventura Medellín, Colombia.

Trueta, C. y Cercós, M. (2012). *Regulación de la liberación de serotonina en distintos compartimientos neuronales*. Salud Mental 35:435-443.

Van den Broeck, W. y Simoens, P. (2006). *Increased Number of Neurons Expressing Androgen Receptor in the Basolateral Amygdala of Pathologically Aggressive Dogs*. Journal of Veterinary Medicine Series A 53(7):334-9.

Vleugels, R. Lenaerts, C. Baumann, A. Vanden, J. y Verlinden, H. (2013). *Pharmacological Characterization of a 5-HT1-Type Serotonin Receptor in the Red Flour Beetle, Tribolium castaneum*. Volume 8 | Issue 5.

