

In: **Recent Advances in Companion Animal Behavior Problems**, K. A. Houpt (Ed.)
Publisher: International Veterinary Information Service (www.ivis.org), Ithaca, New York, USA.

Manejo farmacológico de la ansiedad por separación (11-Oct-2000)

J. N. King

Novartis Animal Health Inc., Postfach, Basel, Switzerland.

Traducido por: **G. Coria, J. Manzo** y P. Pacheco, Laboratorio de Fisiología, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz, México (21-Nov-2001).

Resumen

El tratamiento de la ansiedad por separación en perros incluye la combinación de una terapia de modificación de la conducta, manejo del ambiente y terapia con fármacos. Los antidepresivos tricíclicos con fuertes propiedades de inhibición de la recaptura de serotonina parecen ser la primera opción en la terapia con fármacos, con la administración adicional de benzodiazepinas en casos severos. Con el manejo apropiado, pueden pronosticarse buenos resultados en los casos de ansiedad por separación.

Introducción

La ansiedad por separación es un desorden que aflige tanto al perro como al dueño. Este es un problema común; ocupando entre 5 y 21% de los casos en la práctica de la conducta [1]. Un diagnóstico de ansiedad por separación puede ser hecho cuando un perro muestra signos de ansiedad (defecación notable, micción, destrucción o vocalización) en ausencia del dueño [1-3]. Es muy importante que antes de que cualquier tratamiento sea iniciado se haga un diagnóstico preciso para que otras causas con señas similares (destrucción por aburrimiento, defecación o micción inapropiada debida a la falta de entrenamiento, ladridos a la gente que se aproxima a la casa) sean excluidas. Un factor crítico en la etiología en muchos casos de ansiedad por separación parece ser un alto grado de apego (denominado hiper-apego) entre el perro y el dueño. De este modo, en términos comunes, el perro llega a ser dependiente de la compañía de ciertas personas, y muestra ansiedad cuando ellos están ausentes.

El manejo de la ansiedad por separación es importante por múltiples razones que incluyen:

1. Bienestar del perro (la ansiedad crónica puede ser considerada como enfermiza y podemos asumir que los perros ansiosos están sufriendo).
2. El destruir o ensuciar la casa es inaceptable para los dueños del perro.
3. Los ladridos en ausencia del dueño pueden ser intolerables para los vecinos.

Es dudoso que uno pueda curar un caso de ansiedad por separación en el sentido de producir una normalización irreversible de la conducta del perro. Sin embargo, la condición puede ser "controlada" y en la mayoría de los casos se puede establecer una situación que llega a ser aceptable tanto para el perro como para los humanos. El manejo de la ansiedad por separación incluye manejo ambiental y modificación de la conducta con o sin terapia farmacológica [1,4]. El control óptimo parece ser posible cuando estos tres tratamientos se combinan [1,4-8].

Modificación de la conducta y manejo ambiental

Esta revisión no contempla la discusión de los programas de conducta y manejo ambiental para la ansiedad por separación, muchos han sido publicados [1,3,4,6]. Los principios de la modificación de la conducta incluyen: no castigar (por ejemplo: por destrucción o excreción dentro de la casa), incrementar el ejercicio, entrenamientos de relajación, reducir la emoción al momento de salidas de la casa o en reuniones, no asociar ningún evento con la salida del dueño, así como desensibilizar al perro a las salidas o ausencias del dueño [8].

Los resultados de pruebas clínicas muestran que la terapia de conducta lleva la delantera en el mejoramiento de algunos perros [6,7,9], aunque no hay datos sustentables que prueben su eficacia debido a que los placebos sólo o el transcurrir del

tiempo podrían llevar al mejoramiento. En las pruebas más grandes publicadas a la fecha sobre ansiedad por separación, el mejoramiento en cuanto a la destrucción, defecación o micción fue comunicado en 50 - 57% de los perros dentro de los tres primeros meses de la terapia de conducta [6]. Dos limitaciones principales para la terapia de conducta fueron identificados en dicha prueba:

1. Muchos perros no respondieron, un 50% en el índice de respuesta es equivalente a un 50% de no respuesta,
2. El inicio del mejoramiento no fue rápido, por ejemplo, únicamente se comunicó que el 31% de los perros habían tenido una mejoría en la destrucción después de un mes de terapia [6].

Las limitaciones que tiene la terapia de conducta fueron por si mismas recalçadas, un punto importante es que en la práctica, los dueños no tienen la voluntad de implementar programas completos de terapia de conducta [8]. De este modo, aunque en algunos casos la terapia de conducta y la modificación del ambiente por si solos podrían ser suficientes, la combinación con terapia farmacológica parece ofrecer el control óptimo de la ansiedad por separación [6,8]. Así mismo, aunque el uso de fármacos podría controlar efectivamente los signos de ansiedad por separación, se podría asumir también que el índice de recaída podría ser alto una vez que la droga fuera retirada, considerando la probabilidad de que la causa (conductual) del problema no fuera corregida [5].

Tratamiento farmacológico

Diferentes clases de drogas pueden ser utilizadas para el manejo de la ansiedad por separación en perros. Aunque las drogas pueden (en teoría) ser usadas como monoterapia, ha sido recomendado que estas sean usadas únicamente como algo adjunto, adicionadas a la terapia conductual y de modificación del ambiente. El objetivo de la terapia médica es aliviar la ansiedad y no tratar de suprimir los síntomas específicos (por ejemplo: destrucción, vocalización). La droga más extensamente documentada y además la única aprobada mundialmente para tratar la ansiedad por separación en perros, es el clorhidrato de clorimipramina (Clomicalm®), comúnmente descrita como clomipramina. El L-deprenyl (Anipryl®), también conocido como selegilina (Selgian®), está aprobado mundialmente para su uso en perros, pero su aprobación para tratar ansiedad por separación está limitada a unos cuantos países de Europa. Sin embargo, para el conocimiento de este autor no hay datos de pruebas controladas que muestren la eficacia del L-deprenyl en la ansiedad por separación y que hayan sido alguna vez publicadas en revistas arbitradas.

Debido al espacio limitado, más adelante se muestra una breve revisión de las diferentes clases de fármacos que pueden ser usados para tratar la ansiedad por separación [3,4,10,11]. Esto es seguido de un resumen detallado sobre la clomipramina. Debería enfatizarse que con excepción de la clomipramina y la L-deprenyl/selegilina, ninguno de los fármacos discutidos más abajo están registrados como tratamiento para ansiedad por separación en perros, y su eficacia y tolerancia en estas especies pueden no haber sido estudiadas con detalle. Aunque a veces es posible extrapolar la información de la literatura humana, la farmacología de dichas drogas puede diferir significativamente entre humanos y animales. Antes de comenzar una terapia con productos no aprobados oficialmente, los veterinarios deben discutir el índice de riesgo-beneficio con los dueños del perro. Es importante que ningún fármaco que sea usado para manejar la ansiedad por separación interfiera o modifique otras conductas que si se espera ver; así mismo, las drogas que son altamente sedativas o que influyen en la memoria y el aprendizaje no son recomendables para un tratamiento a largo plazo.

Antidepresivos tricíclicos (TCAs)

Estas drogas bloquean la recaptura neuronal de Noradrenalina y (adicionalmente en casos específicos) serotonina [10,12,13]. Los ejemplos incluyen la clomipramina y la amitriptilina. El bloqueo de la recaptura de la noradrenalina o la serotonina parece producir actividad antidepresiva en humanos, pero el bloqueo de la recaptura de serotonina parece ser necesaria para que exista actividad ansiolítica. Muchos TCAs también antagonizan los receptores muscarínicos colinérgicos, y su acción origina muchos de los efectos adversos en humanos: boca seca, inhibición de la contractibilidad de la vejiga, incremento de la presión intraocular y taquicardia con arritmias. Los fármacos también reducen el umbral de convulsiones y pueden empeorar epilepsias preexistentes. El efecto más común de la clomipramina en perros es la sedación y el vómito [6].

Lógicamente los TCAs con propiedades predominantes de inhibir la recaptura de serotonina deberían ser adecuados en perros con ansiedad por separación. La clomipramina parece ser altamente selectiva como un inhibidor de la recaptura de serotonina en perros y no tiene propiedades anticolinérgicas detectables en dosis terapéuticas [14,15]. Aunque algunos autores han atribuido los efectos benéficos de la clomipramina de controlar los signos de ansiedad por separación a sus acciones anticolinérgicas, la evidencia disponible indica que este no es el caso, y que la inhibición de la recaptura de serotonina es el principal mecanismo de acción [14,15].

Un segundo TCA, la amitriptilina, ha sido recomendada por algunos autores para tratar la ansiedad por separación en perros [11,16]. Aunque es menos cara que algunos TCAs o algunos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, la amitriptilina es menos selectiva para la recaptura de serotonina que la clomipramina y se ha comunicado que es menos

efectiva y con más efectos tanto sedativos como anticolinérgicos [14,16].

Ni la amitriptilina ni la clomipramina tienen efectos sobre el ritmo cardíaco en perros sanos [15,17]. Además, en pruebas realizadas en ratas, el aprendizaje y la memoria no se ven afectados [18,19]. Aunque no está probado, es posible que estas drogas puedan mejorar la habilidad de los perros para ser beneficiados con la terapia de conducta, desde el punto de vista que los animales podrían responder mejor cuando están menos ansiosos. Los TCAs con propiedades inhibitorias de la recaptura de serotonina, como la clomipramina, son las drogas de primera opción para el manejo de las conductas estereotipadas [20-24], y sus propiedades son útiles en casos de ansiedad por separación los cuales tienen componentes estereotipados adicionales a sus conductas.

Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (SSRIs)

Estos fármacos inhiben selectivamente la recaptura de serotonina y tienen pocos efectos sobre la recaptura de noradrenalina o los receptores colinérgicos. Podría esperarse en perros un efecto similar de estas drogas a la clomipramina. Aunque se carece de datos consistentes sobre estos agentes, estas deberían ser drogas útiles en casos de ansiedad por separación. El uso de fluoxetina en una dosis de aproximadamente 1 mg/kg/día se ha descrito en 6 perros con ansiedad por separación [25].

Benzodiazepinas

Estas drogas son potentes ansiolíticos y su efecto es a través de la potencialización del neurotransmisor (inhibidor) ácido α -amino-butírico [10]. Aunque estos agentes son potentes ansiolíticos, sus efectos sobre la ansiedad son frecuentemente asociados con la sedación. Las benzodiazepinas no son confiables para usarse en la ansiedad por separación a largo plazo por su efecto sobre la memoria, con lo que se esperaría que disminuyeran la receptividad del perro a la terapia de conducta. Además pueden inducir dependencia o tolerancia a largo plazo, lo que conlleva a tener que retirar gradualmente la droga después de usos prolongados [10]. Aunque no hay estudios controlados publicados, se ha comunicado que las benzodiazepinas son útiles como agentes a corto plazo, por ejemplo, al inicio de la terapia en perros severamente afectados o en casos recurrentes [4]. Debido a la acción corta de las benzodiazepinas, deberían ser administradas por periodos cortos antes de que el máximo efecto ansiolítico sea alcanzado. Se ha comunicado que las benzodiazepinas tienen un pobre efecto sobre la ansiedad por separación cuando son usadas solas, pero pueden ser muy útiles usadas en combinación. Por ejemplo, un caso en el que la droga principal es la clomipramina puede ser beneficiado con la adición de alprazolam una hora antes de la salida planeada del dueño [4]. Una vez que la ansiedad debida a la salida del dueño está controlada, el alprazolam puede ser retirado lentamente manteniendo al perro con el TCA únicamente. Si la benzodiazepina es usada en combinación con un TCA como la clomipramina, puede ser necesaria una reducción de la dosis de ambas, debido a que esta clase de drogas pueden tener efectos adictivos, notablemente produciendo sedación. Desafortunadamente no se han publicado guías sobre las dosis de benzodiazepinas y TCAs cuando son usadas en combinación. Se debe tomar cuidado extremo con el uso de las benzodiazepinas en perros que muestran conductas exhibitorias, las cuales podrían ser incluso empeoradas.

Inhibidores de la monoamino oxidasa

Estos agentes actúan principalmente incrementando los niveles de dopamina en el cerebro y por lo tanto son usados en humanos para tratar la enfermedad de Parkinson y la depresión [26]. Además, estos tienen propiedades neuroprotectoras lo que daría razón al uso del L-deprenyl para tratar disfunciones cognitivas en perros. Aunque el L-deprenyl ha sido registrado en algunos países europeos para tratar "problemas de separación" en perros, no hay datos controlados de su eficacia que se hayan publicado. Desde un punto de vista de "mecanismos" no se esperarían propiedades ansiolíticas muy fuertes. Los inhibidores de la monoamino oxidasa pueden tener serias interacciones con muchas clases de drogas que incluyen a los TCAs y los SSRIs. En la ausencia de datos de perros se recomienda no usar estas drogas en combinación y esperar al menos un periodo (por ejemplo, dos semanas) cuando se cambia de tratamiento.

Azaperonas

La buspirona azaperona tiene una propiedad selectiva ansiolítica, trabajando sobre las vías de serotonina. Se ha comunicado que no produce sedación y en teoría podría ser útil para manejar casos de ansiedad por separación en perros [10]. Sin embargo no hay datos publicados disponibles en perros. En humanos la buspirona tiene la desventaja de actuar lentamente.

Antipsicóticos

También denominados neurolépticos o tranquilizantes mayores, los antipsicóticos actúan como antagonistas de la dopamina [10]. Estos incluyen a las fenotiacinas. La acepromazina está registrada para su uso en perros (pero no para tratar la ansiedad por separación). La baja potencia de los antipsicóticos tales como la acepromazina no son recomendados para un uso a largo plazo en casos de ansiedad por separación, debido a que su efecto ansiolítico no es selectivo. Así mismo, por no reducir selectivamente la capacidad de respuesta en el animal es posible que esto interfiriera con la efectividad en la terapia de conducta. Los antipsicóticos de alta potencia producen menos sedación, pero más efectos secundarios extrapiramidales que

su contraparte de baja potencia. Aunque los antipsicóticos podrían al menos en teoría ser usados para controlar los signos de ansiedad por separación a corto plazo, las benzodiazepinas parecen ser más adecuadas.

Manejo de la ansiedad por separación con clomipramina (Clomicalm®)

La clomipramina es la única droga que ha sido registrada a nivel mundial o que ha demostrado en estudios controlados publicados su eficacia en el tratamiento de ansiedad por separación en perros. Aunque estudios preliminares no encontraron un efecto claro en perros con "problemas de separación" [9], cuatro estudios bien controlados han mostrado las ventajas del uso de clomipramina adicionada a la terapia de conducta en perros con ansiedad por separación [6,7,27,28]. Los beneficios de la clomipramina fueron el producir un control mucho más rápido de los signos de destrucción, defecación y micción, y estas ventajas fueron mantenidas en pruebas de dos a tres meses (ejemplo de los resultados en la Fig. 1, [6]). Una reducción en la vocalización ha sido recientemente demostrada [29]. El uso de la clomipramina está descrito con detalle más adelante. Propiedades similares se podrían esperar con otras drogas con acción fuerte en la inhibición de la recaptura de la serotonina.

Tabla 1. Lista de fármacos que pueden ser útiles en la terapia de ansiedad por separación en perros. Todos estos compuestos son dados oralmente [3,10,11].	
Antidepresivos tricíclicos	
Amitriptilina	1 - 2 mg/kg c/12 hrs como inicio
Clomipramina	1 - 2 mg/kg c/12 hrs (2 - 4 mg/kg c/24hrs)
Inhibidores de la recaptura de serotonina	
Fluoxetina	1 mg/kg c/24 hrs
Paroxetina	1 mg/kg c/24 hrs
Benzodiazepinas	
Alprazolam	0.01 - 0.1 mg/kg
Cloracepato	0.55 - 2.2 mg/kg
Diazepam	0.55 - 2.2 mg/kg
Otros	
Buspirona	1 mg/kg c/24 hrs
Selegilina	0.5 mg/kg c/24 hrs

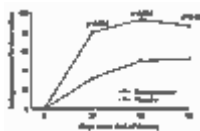


Figura 1. Respuesta de los perros con destrucción como una señal de ansiedad por separación que reciben solamente terapia de conducta (placebo) o la combinación de terapia de conducta y clomipramina (clomicalm® en dosis de 1 - 2 mg/kg oral c/12 hrs). El valor de P ilustra la comparación estadística entre los grupos (significancia es $P < 0.05$). - Para ver esta imagen en su tamaño completo, dirijase al sitio www.ivis.org . -

Instrucciones de uso

Se recomienda en casos de ansiedad por separación el uso de la clomipramina únicamente en combinación con terapia de conducta. Una vez que los signos de ansiedad han sido controlados y que la relación dueño-perro está "normalizada", la clomipramina puede ser retirada. Sin embargo, el dueño necesitará seguir trabajando en el mantenimiento adecuado de la relación (por ejemplo, puede ser necesario que la terapia de conducta continúe). La dosis de clorhidrato de clomipramina es de 1 - 2 mg/kg c/12 hrs o 2 - 4 mg/kg c/24 hrs. Aunque no está recomendado en la etiqueta, algunos perros pueden responder con dosis más altas (más de 3 mg/kg c/12 hrs, [3]). La clomipramina puede ser dada con o sin alimento; en casos donde ocurra vómito es válido tratar de dar la droga con comida.

Los efectos benéficos de la clomipramina aparecen rápidamente dentro de la primera semana, aunque el control máximo de los signos de ansiedad por separación puede tomar más tiempo [6,29]. En casos muy severos, la clomipramina por si sola puede no ser suficiente para controlar los signos de ansiedad por separación inmediatamente; en esos perros la adición de benzodiazepinas (por ejemplo: alprazolam) al inicio de la terapia puede ser considerada [4].

El tiempo óptimo en el día para administrar la clomipramina no está determinado. Voith recomendó administrar amitriptilina

1 hora antes del efecto máximo deseado [11]. Una recomendación similar podría hacerse para la clomipramina ya que las concentraciones más altas en plasma aparecen 1 hora después de la administración oral [14]. Sin embargo, la bradicardia producida con dosis elevadas de clomipramina una vez al día fue máxima aproximadamente 12 horas después de la administración, lo que es consistente con un mecanismo de acción central [15]. De este modo, es posible que la clomipramina administrada una vez al día podría ser más efectiva si se da al menos 6 horas antes de que se de el efecto máximo, por ejemplo; cuando el dueño debe salir o dejar al perro.

Parece ser que no hay necesidad de hacer una disminución gradual de la dosis de clomipramina al final de la terapia, ya que el retiro súbito de la droga después de 2 - 3 meses de tratamiento no ha sido asociado con algún efecto adverso. Sin embargo, el empeoramiento de las conductas estereotipadas ha sido observado en humanos con el retiro súbito de los TCAs, incluyendo a la clomipramina [30]; por lo tanto, la reducción gradual de la dosis después de tratamientos prolongados permanece como una precaución prudente.

No hay datos consistentes sobre la duración óptima de la terapia con clomipramina, la única recomendación que puede darse es tratar tanto tiempo como sea necesario pero no más. En pruebas clínicas se ha mostrado que el índice de respuesta es bueno y el índice de recaída se presenta cuando la clomipramina es dada por 2 - 3 meses y entonces retirada [6,7]. De este modo, puede recomendarse un tiempo de tratamiento mínimo de dos meses, aunque algunos perros pueden requerir tratamientos más largos. En algunos perros que han recibido clomipramina durante años, la droga fue bien tolerada y los signos de ansiedad por separación controlados exitosamente. Si tratamientos de largo plazo son necesarios, es válido tratar de reducir la dosis gradualmente a la dosis mínima efectiva. Hasta ahora no se sabe que tanto tiempo debe continuarse la terapia con clomipramina una vez que los signos de ansiedad por separación han sido controlados. En humanos, el índice de recaída en casos de ataques de pánico y estereotipias es más alto cuando la terapia con clomipramina es retirada muy pronto [30]. De este modo, parecería lógico continuar con la clomipramina por unas cuantas semanas en perros, incluso una vez que los signos de ansiedad por separación han sido controlados.

En términos simples, se requiere de una función normalizada de la serotonina en el cerebro, la ausencia de ansiedad y una relación dueño-perro normalizada para producir los cambios en la química del cerebro de perros y de este modo producir una solución del problema a largo plazo. En un artículo general, Voith recomendó dividir a la mitad la dosis de drogas ansiolíticas después de 15 - 20 ausencias exitosas del dueño y retirar la droga una vez que la dosis fuera tan baja que probablemente resultaba inefectiva [11]. Simpson recomendó continuar con clomipramina por 1 - 2 meses después de que los signos habían sido controlados [4].

Tolerancia y seguridad

El efecto secundario más común de la clomipramina en perros es la sedación y el vómito, aunque en pruebas estos signos fueron moderados y transitorios y no fueron una razón suficiente para detener la terapia [6,7]. La sedación ocurre típicamente al inicio de la terapia y es usualmente autolimitante, tan pronto como los perros llegan a ser tolerantes a esta [4]. Menos comunes son los cambios en el apetito y en el peso corporal. Debido a su relativa actividad selectiva sobre la serotonina cuando se compara con la noradrenalina o con los receptores colinérgicos, la clomipramina parece producir menos efectos adversos y ser más segura para usarse en perros comparado con los humanos [6,14]. La clomipramina no tiene efectos anticolinérgicos detectables en dosis terapéuticas para perros, de este modo los efectos secundarios comunicados en humanos, tales como la retención de orina o heces, boca seca o taquicardia no deberían ser esperados. Los estudios en perros no han mostrado efectos significativos sobre la presión intraocular, niveles de prolactina en plasma y ritmo cardiaco en perros sanos. Sin embargo, la etiqueta del Clomicalm® lleva precauciones acerca del uso de la droga en perros con enfermedad cardiaca preexistente, epilepsia o glaucoma, debido a que el efecto de la clomipramina no ha sido probado adecuadamente en presencia de estas condiciones [28]. Aunque textos previos han recomendado monitorear el ECG en todos los perros que reciben TCAs, recientes trabajos han sugerido que esto no es necesario en perros sanos, aunque podría ser prudente en caso de perros que se sospecha de ritmo cardiaco anormal [15,17]. Estudios en perros han mostrado que la clomipramina no incrementa la frecuencia ni el ritmo cardiaco a dosis terapéuticas, y en cambio, produce efectos benignos (reducción en la frecuencia cardiaca) en dosis superiores a las terapéuticas [15-17].

La etiqueta de clomicalm® en los Estados Unidos lleva una precaución para no ser usada en perros con agresión [28]. Esto no deja de ser sólo una precaución, ya que no se han comunicado casos en los que la clomipramina haya empeorado casos de agresión. Sin embargo, es prudente manejar a cualquier perro agresivo con precaución, incluyendo cuando está bajo el tratamiento con clomipramina. Una pequeña prueba llevada a cabo no reportó efectos negativos (ni positivos) de la clomipramina en casos de agresión por dominancia en perros [31].

Bibliografía

1. Horowitz DF. Diagnosis and treatment of canine separation anxiety and the use of clomipramine hydrochloride (Clomicalm). J Am Anim Hosp Assoc 2000; 36:107-109.

2. McCrave EA. Diagnostic criteria for separation anxiety in the dog. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1991; 21:247-255.
3. Overall KL. *Clinical Behavioral Medicine for Small Animals*. St. Louis: Mosby 1997; 210-219.
4. Simpson BS. Canine separation anxiety. *Comp Cont Edu Pract Vet* 2000; 22:328-339.
5. Hart BL, Cooper LL. Integrating use of psychotropic drugs with environmental management and behavioral modification for treatment of problem behavior in animals. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 209:1549-1551.
6. King JN, Simpson BS, Overall KL, et al. Treatment of separation anxiety in dogs with clomipramine: Results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter clinical trial. *Appl Anim Beh Sci* 2000; 67:255-275.
7. Petit S, Pageat P, Chaurand JP, et al. Efficacy of clomipramine in the treatment of separation anxiety in dogs: Clinical trial. *Rev Méd Vét* 1999; 150:133-140.
8. Takeuchi Y, Houpt KA, Scarlett JM. Evaluation of treatments for separation anxiety in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 217:342-345.
9. Podberscek AL, Hsu Y, Serpell JA. Evaluation of clomipramine as an adjunct to behavioural therapy in the treatment of separation-related problems in dogs. *Vet Rec* 1999; 145:365-369.
10. Simpson BS, Simpson DM. Antipsychotics and antidepressants. *Behavioral pharmacotherapy Part I. Comp Cont Edu* 1996; 18:1067-1081.
11. Voith VL. Behavioral disorders. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1989; 227-238.
12. Dodson L. Review of clomipramine: An effective antiobsessional agent. *Hosp Formul* 1991; 26:489-499.
13. McTavish D, Benfield P. Clomipramine: An overview of its pharmacological properties and a review of its therapeutic use in obsessive compulsive disorder and panic disorder. *Drugs* 1990; 39:136-153.
14. King JN, Maurer MP, Altmann B, et al. Pharmacokinetics of clomipramine in dogs following single-dose and repeated-dose oral administration. *Am J Vet Res* 2000; 61:80-85.
15. Pouchelon JL, Martel E, Champeroux P, et al. Effect of clomipramine hydrochloride on heart rate and rhythm in healthy dogs. *Am J Vet Res* 2000; 61:960-964.
16. Overall KL. Use of clomipramine to treat ritualistic stereotypic behaviors in three dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1994; 205:1733-1741.
17. Reich MR, Ohad DG, Overall KL, et al. Electrocardiographic assessment of antianxiety medication in dogs and correlation with serum drug concentration. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 216:1571-1575.
18. Nurten A, Yamantürk P, Enginar N. The effects of amitriptyline and clomipramine on learning and memory in an elevated plus-maze test in mice. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996; 6:26.
19. Valzelli L, Skorupska M, Kozak W, et al. Difference in learning and retention by Albino-Swiss mice. Part 5. Effect of some antidepressants. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 1988; 10:427-430.
20. Goldberger RL, Rapoport JL. Canine acral lick dermatitis: response to the antiobsessional drug clomipramine. *J Am Anim Hosp Assoc* 1991; 27:179-182.

21. Rapoport JL, Ryland DH, Kriete M. Drug treatment of canine acral lick. An animal model of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:517-521.
22. Mertens PA, Dodman NH. Drug treatment for acral lick dermatitis in dogs. *Kleintierpraxis* 1996; 41:327-337.
23. Hewson CJ, Luescher A, Parent JM, et al. Efficacy of clomipramine in the treatment of canine compulsive disorder. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 213:1760-1766.
24. Moon-Fanelli AA, Dodman NH. Description and development of compulsive tail chasing in terriers and response to clomipramine treatment. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 212:1252-1257.
25. Melman SA. Use of Prozac in animals for selected dermatological and behavioral conditions. *Vet Forum* 1995; 12:19-27.
26. Bentue-Ferrer D, Menard G, Allain H. Monoamine oxidase B inhibitors. Current status and future potential. *CNS Drugs* 1996; 6:217-236.
27. Novartis Animal Health. Internal report on a clinical trial with clomipramine in dogs in Japan, 1997.
28. FDA. Freedom of information summary, Clomicalm (clomipramine hydrochloride), Novartis Animal Health, Greensboro, NC. Washington, DC: USFDA, 1998.
29. Overall KL, Agulneck L, Dunham AE. Qualitative and quantitative differences in vocalizations by dogs affected with separation anxiety and unaffected dogs using sonographic analyses. (In preparation).
30. Modigh K. The pharmacology of clomipramine in anxiety disorders. In: *Anxiety*. Dunedin: University of Otago Press 1990; 93-100.
31. White MM, Neilson JC, Hart BL, et al. Effects of clomipramine hydrochloride on dominance-related aggression in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1999; 215:1288-1291.

All rights reserved. This document is available on-line at www.ivis.org. Document No. A0807.1000.ES.

