

SNC. Fármacos estimulantes centrales y antiepilépticos

MARÍA FABIANA LANDONI
CLAUDIO VERDE

Fármacos estimulantes centrales. Fármacos antiepilépticos. Otros antiepilépticos.
Bibliografía.

FÁRMACOS ESTIMULANTES CENTRALES

Introducción

Existen numerosos fármacos con capacidad para provocar la estimulación del sistema nervioso central (SNC). Todos ellos tienen, en dosis terapéuticas, una cierta especificidad por sitios anatómicos determinados dentro del mismo, la cual se pierde al incrementar la dosis. Es por esta razón que los fármacos estimulantes centrales se clasifican de acuerdo con su predominio primario de acción, el cual, como se dijo, se pierde al aumentar la dosis y conduce a un efecto estimulante sobre todas las estructuras que componen el SNC.

En este tema se debe hacer una distinción entre la farmacología veterinaria y la farmacología humana. El tema de estimulantes centrales en medicina humana se relaciona con el estudio de los fármacos de los que los seres humanos hacen uso en su búsqueda de placer o sensaciones placenteras. Por esto, la mayoría de los libros de texto de farmacología humana divide este grupo de fármacos en: a) psicodisléxicos o psicomiméticos (todos los alucinógenos, LSD, mescalina, fenciclidina) y b) psicomotores (anfetaminas, cocaína, cafeína, etc.).

Desde el punto de vista veterinario, no existe este enfoque del tema, por lo que la mejor manera de clasificar los estimulantes centrales es de acuerdo con su predominio de acción, a saber:

- De predominio cortical: metilxantinas, amfetaminas.
- De predominio bulbar: analépticos (véase capítulo 22).
- De predominio medular: estriquina.

A continuación se tratará cada grupo por separado, aunque es una noción importante el que todos estos fármacos tienen la capacidad potencial de estimular, de manera dependiente de la dosis, todas las estructuras que conforman el SNC.

Los estimulantes con predominio de acción bulbar se abordan en el Capítulo 22.

Estimulantes centrales de predominio cortical

Metilxantinas

Las metilxantinas son alcaloides extraídos de plantas. Son derivados químicos de la xantina, una dioxipurina, relacionada estructuralmente con el ácido úrico.

La primera metilxantina identificada fue la cafeína (1,3,7-trimetilxantina) que se obtienen del café; posteriormente se identificó una segunda metilxantina obtenida del té, que se denominó teofilina (1,3-dimetilxantina). La última metilxantina en ser identificada fue la teobromina (3,7-dimetilxantina), que se obtiene del cacao.

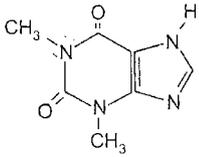
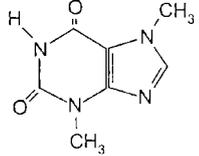
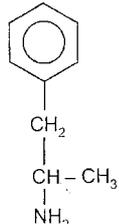
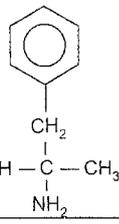
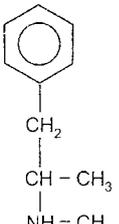
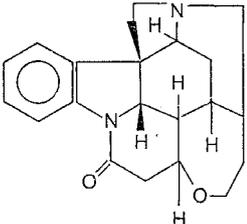
Las metilxantinas (Cuadro 17-1) son poco solubles en agua; por esta razón, generalmente se preparan formando complejos con distintos compuestos. Los complejos más comunes se forman entre teofilina y etilendiamina, para formar aminofilina; y entre cafeína y benzoato de sodio, para formar sales dobles. Estos complejos mejoran la hidrosolubilidad, y se disocian en soluciones acuosas liberando la metilxantina original.

Las acciones farmacológicas de las metilxantinas no se limitan al SNC, sino que incluyen:

- Estimulación del SNC.
- Diuresis.
- Estimulación cardíaca.
- Relajación del músculo liso (especialmente, músculo liso bronquial).

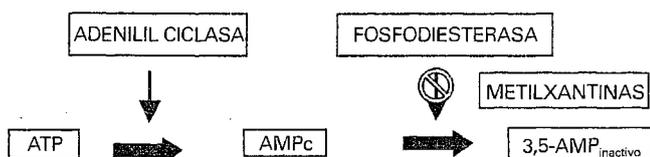
En general, la actividad farmacológica de las metilxantinas está relacionada con sus grupos metilo. La potencia es menor en los compuestos que poseen sustituciones metilo en posición 1, o en aquellos que carecen de grupo metilo en posición 7. Por lo tanto, la potencia de las metilxantinas naturales se ordena: teofilina > cafeína > teobromina.

Cuadro 17-1. Estructuras químicas de los estimulantes centrales con predominio de acción cortical y medular.

ESTIMULANTES DE PREDOMINIO CORTICAL	
METILXANTINAS	
	<p>CAFEÍNA 1,3,7-trimetilxantina. Por su baja hidrosolubilidad, se prepara formando complejos con benzoato de sodio. Tiene menor potencia que teofilina y mayor que teobromina. Es la más ampliamente metabolizada de las metilxantinas.</p>
	<p>TEOFILINA 1,3-dimetilxantina. Por su baja hidrosolubilidad se prepara formando complejos con etilendiamina para formar aminofilina. Es la más potente de las xantinas. No se utiliza como estimulante, pero sí por su potente actividad broncodilatadora.</p>
	<p>TEOBROMINA 3,7-dimetilxantina. Es la menos potente de las metilxantinas. Carece de actividad estimulante. No tiene uso clínico.</p>
ANFETAMINAS	
	<p>ANFETAMINA Potente estimulante cortical. Produce el vaciamiento de la vesículas primarias de catecolaminas e inhibe la captación I. No tiene uso clínico.</p>
	<p>DEXANFETAMINA Isómero dextrógiro de amfetamina. Más potente que ésta. No posee uso clínico.</p>
	<p>METANFETAMINA Derivado de la amfetamina. Produce potente estimulación cortical.</p>
ESTIMULANTES DE PREDOMINIO MEDULAR	
	<p>ESTRICNINA Alcaloide obtenido de <i>nux vomica</i>. Por su sabor extremadamente amargo, se utilizó como digestivo. Potente epileptógeno. Actúa como antagonista no competitivo de la glicina. No tiene uso clínico, pero las intoxicaciones son frecuentes.</p>

Mecanismo de acción

Existen dos mecanismos de acción propuestos para estos fármacos. Uno de ellos indica que las metilxantinas provocan sus efectos a través de la inhibición de las enzimas fosfodiesterasas, de las que algunas son responsables del metabolismo intracelular del AMPc (véase Capítulo 5). Su acción, en consecuencia, provocaría un incremento en las concentraciones intracelulares de AMPc.



El segundo mecanismo de acción descrito es el antagonismo competitivo de la adenosina en sus receptores A_1 . La adenosina es un mediador químico de estructura purínica con importantes acciones fisiológicas. Los efectos fisiológicos de la adenosina, mediados a través del receptor A_1 , incluyen vasoconstricción renal, bloqueo de la conducción cardíaca, broncoconstricción e inhibición de la liberación de neurotransmisores en muchas sinapsis centrales y periféricas (véase Capítulo 7).

Efectos farmacológicos

Músculo liso. Las metilxantinas provocan la relajación de diversos músculos lisos. El efecto más pronunciado se observa en el músculo liso bronquial, especialmente cuando éste se halla contraído por acción de alguna sustancia espasmógena, como la histamina. De las tres metilxantinas naturales, la teofilina es la más potente.

Sistema nervioso central. La teofilina y la cafeína provocan una potente estimulación del sistema nervioso central; la teobromina carece de este efecto. Esta estimulación tiene lugar fundamentalmente en la corteza cerebral, incrementando la actitud de alerta, aunque altas dosis pueden conducir a convulsiones focales y generalizadas.

Las metilxantinas producen también una potente estimulación de los centros respiratorios bulbares. Este efecto sería consecuencia de un incremento en la sensibilidad de estos centros a las acciones estimulantes del CO_2 , observándose un aumento del volumen respiratorio minuto.

Las metilxantinas pueden provocar vómitos como consecuencia de una acción estimulante del centro del vómito.

Sistema cardiovascular. Las acciones cardiovasculares de las metilxantinas, especialmente cafeína y teofilina, son complejas y varían según el estado del organismo, la vía de administración y la dosis administrada. Para comprender la complejidad de estas acciones, se deben considerar no sólo las acciones directas de las metilxantinas, sino también las acciones desencadenadas indirectamente. Estas acciones indirectas incluyen las mediadas por las catecolaminas, los reflejos vagales y el sistema renina-angiotensina.

De forma general, las metilxantinas provocan una leve disminución de la resistencia venosa periférica, aunque esto no se refleja en una modificación de la presión arterial.

En el corazón, las metilxantinas provocan un aumento leve de la frecuencia cardíaca, con un aumento concomitante del inotropismo. En sujetos normales, no aumentan de forma importante el gasto cardíaco. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia cardíaca, provocan un aumento neto del gasto cardíaco como consecuencia de la estimulación cardíaca, sumada a la acción depresora de la presión venosa inducida por estos fármacos.

Aun cuando las metilxantinas son potencialmente arritmógenas, la aparición de arritmias no es común cuando se utilizan dosis terapéuticas en sujetos normales. En animales con cardiopatías, su uso debe ser cuidadoso.

Riñón. Las metilxantinas, especialmente la teofilina, producen un aumento en la producción de orina. El mecanismo por el cual producen este efecto es tema de controversia, aunque la mayoría de los autores lo relaciona con el antagonismo renal de la adenosina.

La administración de las metilxantinas produce un aumento de la filtración renal, como consecuencia del aumento de la presión de filtración en la cápsula de Bowman, y un aumento del flujo sanguíneo renal, especialmente en la médula. Ambos efectos conducen al observado aumento de la diuresis.

Músculo esquelético. Durante mucho tiempo se consideró que las metilxantinas, especialmente la cafeína, producían una mejora en la capacidad de trabajo del músculo esquelético a través de una acción facilitadora de la transmisión neuromuscular. Esto condujo a su uso como estímulo en animales de competición. Sin embargo, este efecto de mejora nunca pudo ser demostrado en estudios controlados. En la actualidad se acepta que las leves mejoras del rendimiento que se puedan observar tras la administración de cafeína son consecuencia del aumento de la capacidad respiratoria, con el consecuente aumento en el aporte de oxígeno al músculo esquelético.

Farmacocinética

Las metilxantinas tienen muy buena absorción gastrointestinal, así como tras la administración intramuscular, aunque esta vía es poco usada. Una vez en la circulación sistémica, se distribuyen ampliamente por los tejidos debido a su importante liposolubilidad, aunque su unión a proteínas plasmáticas es relativamente extensa (alrededor del 80%).

El metabolismo de las metilxantinas varía con la especie y el compuesto. La cafeína es la más ampliamente metabolizada en todas las especies, su metabolismo consiste en una desmetilación, que da origen a la teofilina o a la teobromina, en función de la posición del grupo metilo afectado. Estos metabolitos, junto con metabolitos menores de tipo hidroxilo, son eliminados en la orina sin conjugación previa.

La eliminación de teofilina en equinos es de tipo no lineal, lo que le otorga una semivida prolongada, siendo la misma dependiente de la dosis. La teobromina es la metilxantina de mayor semivida en equinos, de hecho, es este compuesto el que se busca identificar en la orina para detectar el uso de cafeína como estímulo ilegal en animales de competición.

Usos clínicos

Las metilxantinas se utilizan muy raramente como estimulantes centrales. La teofilina es la más ampliamente utili-

zada para el tratamiento de afecciones bronquiales, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) equina. Aunque es criticable, la cafeína todavía se sigue utilizando con fines no terapéuticos en equinos de competición, aun cuando su efecto beneficioso no está probado. Cabe remarcar que en casi todos los países el uso de cafeína en animales de competición está prohibido.

Toxicidad

En general, las metilxantinas tienen un margen terapéutico amplio. Los efectos tóxicos se observan fundamentalmente tras la administración de dosis endovenosas en forma de embolada rápida.

La toxicidad se manifiesta con temblores musculares, sudación, vómitos, taquicardia y, finalmente, convulsiones. Las convulsiones observadas son inicialmente de tipo clónico, que progresan a tonicoclónicas cuando se afecta la médula espinal.

Anfetaminas

Las anfetaminas (anfetamina, dexanfetamina, metanfetamina) son potentes estimulantes del SNC. Químicamente, tienen una estructura fenilamina (véase Cuadro 17-1) lo que les permite atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica. La anfetamina es una mezcla racémica siendo el isómero dextrógiro (dexanfetamina) el más potente.

Las anfetaminas tienen un uso muy limitado en medicina veterinaria, y está prohibido su uso en animales en muchos países del mundo.

Mecanismo de acción

Las anfetaminas son consideradas agonistas indirectos del sistema nervioso simpático. Su acción consiste en incrementar la exocitosis de catecolaminas (noradrenalina, dopamina) desde las vesículas de almacenamiento primarias (las más cercanas a la membrana sináptica del botón terminal). Asimismo, se ha propuesto un efecto inhibitorio de la captación I (similar, aunque menos potente, que el de la cocaína). La sumación de estas acciones conduce a un incremento en las concentraciones de catecolaminas en la hendidura sináptica, con un incremento en el tono basal del sistema.

Efectos farmacológicos

Los efectos farmacológicos de las anfetaminas se manifiestan como un aumento en la actividad del sistema adrenérgico y dopaminérgico. Son más notorios los efectos adrenérgicos mediados a través de la activación de los receptores α_1 (véase Capítulo 9).

Usos terapéuticos

Como se mencionó anteriormente, las anfetaminas no tienen aplicaciones terapéuticas en medicina veterinaria. Su

uso ilegal en animales de competición para mejorar el rendimiento es peligroso debido a los efectos cardiovasculares que, paradójicamente, pueden disminuirlo.

En medicina humana, se utilizan en el tratamiento de la intoxicación con barbitúricos y para el tratamiento de la hiperactividad en niños.

Estimulantes de predominio medular

Estricnina

La estricnina es un alcaloide obtenido de las semillas maduras y secas de *Strychnos nux vomica*. Es un polvo cristalino, inodoro y de sabor muy amargo. Es muy poco soluble en agua y en éter. La solubilidad es máxima en cloroformo.

La estricnina no tiene en la actualidad uso terapéutico, aunque tiene un indudable interés histórico y académico. Sin embargo, la intoxicación accidental o intencional de perros y gatos por este alcaloide es una de las más frecuentes en la práctica clínica.

Mecanismo de acción

La estricnina es un antagonista no competitivo del neurotransmisor inhibitorio glicina en sus receptores postsinápticos (véase Fig. 17-1). También se ha descrito que este alcaloide tiene capacidad, aunque limitada, para bloquear la liberación presináptica de glicina.

La glicina es un mediador químico inhibitorio que actúa fundamentalmente en la sustancia gris de la médula espinal. Su función fisiológica es modular la actividad motora en este nivel. También actúa como mediador inhibitorio en las terminaciones descendentes que inhiben la descarga de las células de Renshaw (véase Fig. 17-2) y en las neuronas del núcleo cuneiforme bulbar. El receptor de glicina está asociado a los canales de cloro, los cuales, tras la interacción mediador-receptor se abren permitiendo la entrada de cloro, lo que conduce a la hiperpolarización de la membrana con el cese de la transmisión de estímulos.

La estricnina, a través del bloqueo de la acción de la glicina, provoca una potente estimulación medular que se caracteriza por convulsiones tónicas.

Reconocimiento y tratamiento de la intoxicación

El inicio de la intoxicación por estricnina se caracteriza por la rigidez de los músculos, inicialmente de la cabeza y el cuello, que aumenta hasta la aparición de violentas convulsiones tónicas. Las convulsiones son inducidas, es decir, cualquier tipo de estímulo (auditivo, visual, sonoro) puede desencadenar una crisis convulsiva. Esto es consecuencia del mecanismo de acción del fármaco (véase Fig. 17-1), dado que la acción de la estricnina sólo puede producirse cuando los canales de cloro están en configuración abierta, y esta configuración la adoptan sólo en presencia de glicina (que se libera de forma refleja ante un estímulo).

Las convulsiones provocadas por la estricnina son muy dolorosas y el animal que no recibe tratamiento general-

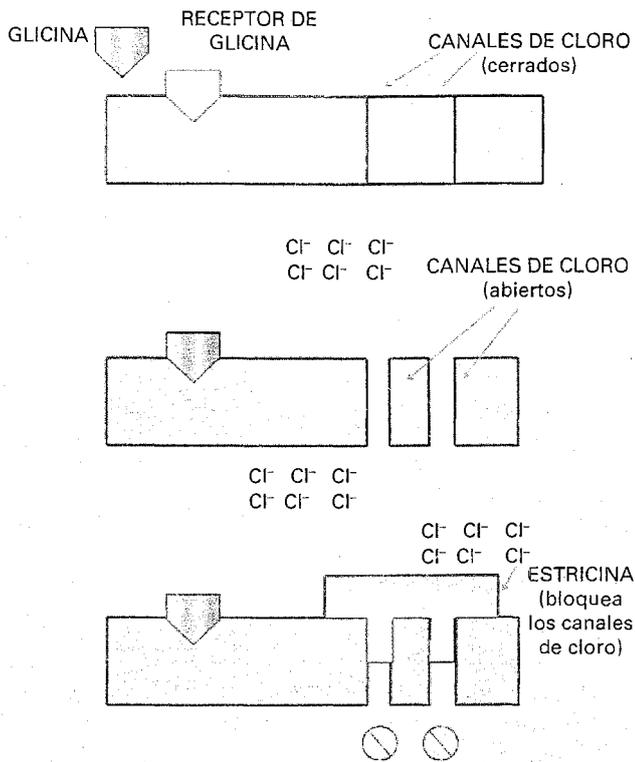


Fig. 17-1. Esquema del mecanismo de acción de la estriquina. A, El receptor de glicina en estado inactivo muestra sus canales para cloro cerrados. B, Tras la unión de glicina a su zona receptora, se abren los canales de cloro y éste produce la hiperpolarización de la membrana. C, La estriquina se fija a los ionóforos de cloro, en configuración abierta, bloqueando el paso del anión.

mente muere en la 5ª o 6ª crisis convulsiva. Es interesante remarcar las diferencias en cuanto a la disposición de los miembros durante la convulsión: los primates adoptan una postura con los miembros en flexión (debido a que los grupos musculares flexores son en ellos más potentes), lo contrario que en los cuadrúpedos, los cuales se mantienen rígidos en pie (caballo de madera), debido a que en estas especies los músculos extensores son más potentes que los flexores.

Debido a la contracción mantenida de los músculos respiratorios, el animal intoxicado sufre rápidamente hipoxia.

Las medidas terapéuticas a tomar deben contemplar el aislamiento del paciente de toda fuente de estímulos, el bloqueo de la crisis convulsiva y la restauración de la respiración.

En general, la intoxicación con estriquina se trata con benzodiazepinas (diazepam en dosis de 5-10 mg/kg IV), aunque en casos graves se necesita aplicar un anestésico general (barbitúricos de acción ultracorta), siendo el más utilizado el pentobarbital en dosis de 30 mg/kg por vía IV. La desventaja del uso de anestésicos generales de tipo barbitúrico es la depresión respiratoria que producen, que agrava el cuadro de hipoxia que presenta el paciente.

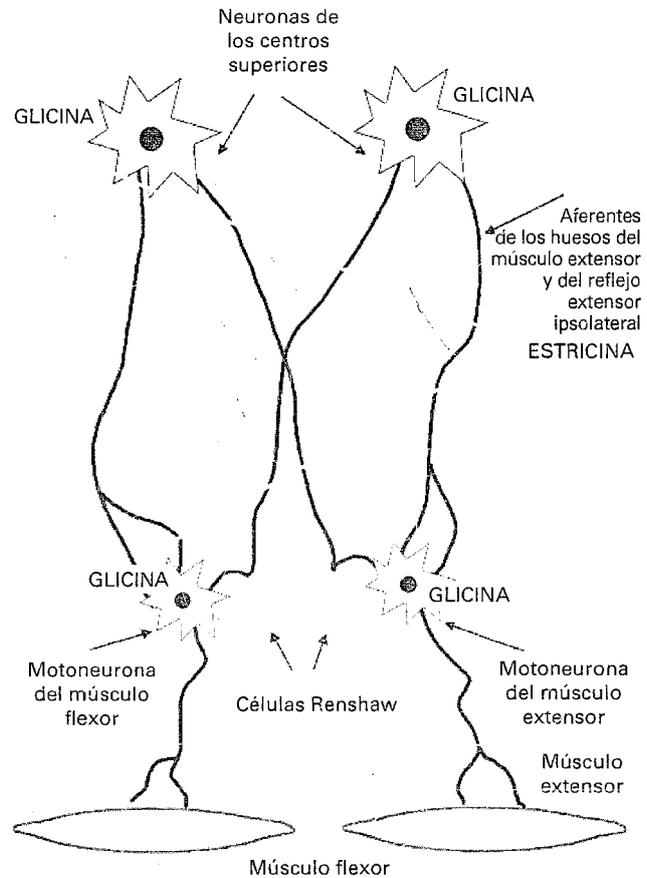


Fig. 17-2. Sitios de liberación de glicina en la modulación de las motoneuronas de músculos antagonistas, a través de las células de Renshaw, diana del bloqueo por estriquina.

FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

Introducción

Las convulsiones son el reflejo clínico de una descarga excesiva, rápida e incontrolada en el cerebro. Las convulsiones se producen cuando el flujo iónico a través de la membrana neuronal produce un incremento de iones positivos en el interior de la célula, disminuyéndose el umbral de despolarización, lo que genera una descarga. En general, la despolarización neuronal está regulada y modulada por un sofisticado equilibrio fisiológico entre los neurotransmisores excitadores (acetilcolina, glutamato) y los neurotransmisores inhibidores (GABA). Cualquier alteración de este equilibrio o de las ATPasas de Na^+/K^+ conduce a la aparición de convulsiones. Las causas de las convulsiones son numerosas, entre ellas, hipoxia, inflamación, traumatismos, estrés térmico, acidosis, intoxicaciones (estriquina, compuestos clorados), etc.

Las convulsiones pueden ser de dos tipos, clónicas y tónicas. Las convulsiones clónicas son de repetición y en la

mayoría de los casos se originan en la corteza cerebral. Las convulsiones tónicas, originadas en la médula espinal, se caracterizan por ser contracciones mantenidas (30 segundos o más) de los músculos esqueléticos.

Una entidad patológica que puede cursar con convulsiones es la epilepsia. Sin embargo, no todos los tipos de epilepsia se acompañan de convulsiones. La causa de la epilepsia es un tema de controversia y se han propuesto numerosos factores que pueden provocarla. Mas allá de su causa, la epilepsia es la consecuencia de una descarga episódica de impulsos de alta frecuencia en un grupo de neuronas del cerebro.

De forma general se distinguen dos tipos de epilepsia, el *grand mal* y las crisis de ausencia. En la epilepsia del tipo gran mal, el foco epileptógeno se localiza en la corteza motora; en consecuencia, esta entidad cursa con convulsiones de tipo tónico-clónicas. En la crisis de ausencia o *petit mal*, el foco epileptógeno se localiza en la corteza sensitiva o el tálamo, por lo que conduce a una desconexión entre el individuo y el medio que le rodea, de aquí el nombre de crisis de ausencia (el sujeto parece ausente).

Mecanismos generales de acción de los fármacos antiepilépticos

Todos los depresores centrales, como los anestésicos e hipnóticos, actúan como antiepilépticos y tienen capacidad para suprimir las crisis epileptiformes. Sin embargo, cuando se tratan procesos convulsivos crónicos, especialmente la epilepsia (que es la indicación primaria de este grupo de fármacos), el objetivo es suprimir la crisis convulsiva sin provocar un importante efecto sedante.

Los compuestos más comunes utilizados como antiepilépticos en medicina veterinaria de presentan en el Cuadro 17.2.

El desarrollo de los fármacos antiepilépticos ha sido básicamente empírico, basado en sus efectos sobre modelos experimentales en animales de laboratorio. Es por esta razón que muchas de sus acciones celulares no estén claramente establecidas. Sin embargo, existen tres mecanismos generalmente aceptados para explicar las acciones de este grupo de fármacos:

- Incremento de la acción del GABA.
- Inhibición de la función de los canales de Na⁺.
- Inhibición de la función de los canales de Ca²⁺.

1. Incremento de la acción del GABA

Los más potentes antiepilépticos, por mecanismos diferentes, conducen al incremento de la acción del GABA. Por ejemplo, el fenobarbital y la primidona actúan como agonistas del GABA en su receptor GABA_A; las benzodiazepinas (vease Capítulo 13) son agonistas de la proteína moduladora de los canales de cloro asociados al receptor GABA_A; la vigabatrina actúa inhibiendo la enzima GABA-transaminasa, encargada del metabolismo del GABA. Por último, la gabapentina había sido descrita como agonista del receptor GABA_A; sin embargo, en los últimos años se ha demostrado su capacidad (por mecanismos aún no cono-

cidos) de incrementar la liberación de GABA desde la terminal presináptica.

2. Inhibición de la función de los canales de sodio

La fenitoína y la carbamazepina interfieren la excitabilidad de la membrana actuando sobre los canales de Na⁺ dependientes de voltaje, que conducen las corrientes de Na⁺ necesarias para la generación de un potencial de acción. Su acción bloqueante es del tipo denominado dependiente del uso, es decir, que tienen selectividad por las células que se encuentran descargando estímulos de forma repetida. De hecho, a mayor frecuencia de descarga, mayor grado de bloqueo. Esta propiedad les permite deprimir la transmisión en los focos epileptógenos, afectando en grado mucho menor a las células de la vecindad.

3. Inhibición de la función de los canales de calcio

La etosuximida y el ácido valproico reducen las corrientes de bajo umbral de Ca²⁺ (corrientes T) en las neuronas. Si bien tienen capacidad para provocar esta acción en todo el SNC, su efecto es más pronunciado en el tálamo. Dado que la presencia de un foco epileptógeno en el tálamo determina la aparición de crisis de ausencia y no de convulsiones, su uso terapéutico se limita exclusivamente al tratamiento del pequeño mal (crisis de ausencia). Cabe aclarar que el ácido valproico posee un segundo mecanismo de acción, que consiste en la inducción de la enzima descarboxilasa del ácido glutámico (encargada de la síntesis del GABA), y como consecuencia de esta acción se produce un incremento en el nivel del neurotransmisor inhibitor. Este segundo mecanismo explica la efectividad de este fármaco en el tratamiento de crisis convulsivas tónico-clónicas (gran mal).

Diazepam

Aunque las benzodiazepinas se describen con detalle en el Capítulo 13, el diazepam se menciona en este capítulo debido a que es el fármaco de elección para el tratamiento del estado convulsivo en animales pequeños de compañía. Aunque por la rapidez del efecto, la vía de administración ideal es la endovenosa, debido a la dificultad para administrar el fármaco a un animal que convulsiona, la vía de elección es la rectal (0.5-2 mg/kg).

En aquellos casos en los que el fenobarbital no funcione, se puede usar el diazepam como alternativa en tratamientos crónicos, sobre todo en gatos, pero no es el fármaco de primera elección debido a la tolerancia que generan las benzodiazepinas. Aun con esta limitación, se puede usar en combinación con el fenobarbital para tratamientos largos en perros; en tratamientos crónicos, el uso sería oral, en dos o tres administraciones diarias. En el caso de que se opte por un tratamiento crónico, es importante, cuando se suprima el tratamiento, que sea mediante una reducción progresiva de la dosis, para evitar recaídas convulsivas.

El clonazepam, el lorazepam o el clorazepato son posibles alternativas al diazepam. La principal diferencia es que tardan más tiempo que el diazepam en producir tolerancia en tratamientos crónicos (la tolerancia hace que el tratamiento

crónico con benzodiazepinas no sea recomendable). Los detalles cinéticos y metabólicos se indican en el Capítulo 13.

Fenobarbital

El fenobarbital es el más antiguo de los fármacos antiepilépticos. Tiene un amplio margen terapéutico, siendo el más utilizado en clínica veterinaria.

El fenobarbital pertenece al grupo de los barbitúricos (véase Capítulo 16). Su estructura química (Cuadro 17-2) conserva las características químicas generales de los derivados de la malonilurea, siendo el radical fenilo en posición 5 el que le otorga el efecto antiepiléptico.

Como se dijo anteriormente, el fenobarbital actúa como agonista del neurotransmisor inhibidor GABA sobre su receptor GABA_A, provocando la apertura del canal de cloro, con la consecuente hiperpolarización de la membrana. Esta acción conduce a una depresión específica de los centros motores corticales. Además de ser un potente antiepiléptico, el fenobarbital inhibe la intensificación progresiva de la actividad convulsiva que caracteriza a la epilepsia, eleva el umbral de descarga que conduce al fenómeno convulsivo y disminuye la progresión de la descarga a las neuronas veci-

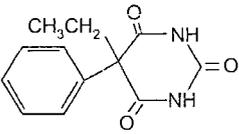
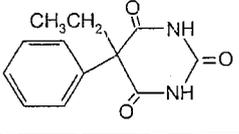
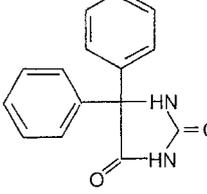
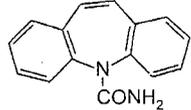
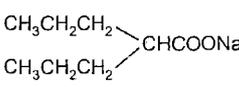
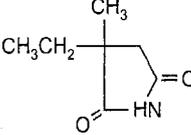
nas al foco epileptógeno. El fenobarbital es considerado el antiepiléptico de primera elección en caninos y felinos.

Farmacocinética

El fenobarbital es un ácido débil con un pK_a de 7.3. Su absorción oral es buena con una biodisponibilidad cercana al 90%. Sin embargo, la velocidad de absorción es baja. En perros, la absorción completa de la dosis administrada se obtiene no antes de las 6 horas; esto explica la falta de efecto en pacientes con una velocidad de tránsito gastrointestinal elevada. Una vez absorbido, se conjuga en un 50% con las proteínas plasmáticas, fundamentalmente con la albúmina. Debido a su relativamente escasa unión a proteínas y a su alta liposolubilidad, tiene una amplia distribución tisular, con volúmenes de distribución cercanos a 0.8 L/kg.

El fenobarbital se metaboliza en el hígado a través de reacciones oxidativas microsomales. Inicialmente sufre una hidroxilación oxidativa, transformándose en hidroxifenobarbital, que es el metabolito más importante y carece de actividad. Este metabolito es posteriormente conjugado con glucurónico y eliminado en la orina. Alrededor de un 25% del compuesto original es eliminado sin cambios por la orina, siendo esta eli-

Cuadro 17-2. Estructura química y características generales de los antiepilépticos de uso en veterinaria.

	<p>FENOBARBITAL El más antiguo de los antiepilépticos. Es un barbitúrico de acción prolongada. Provoca sus efectos a través de acción agonista del GABA en sus receptores GABA_A. Induce el metabolismo hepático de forma general, siendo en particular un potente inductor del sistema oxidativo-citocromo P del 450.</p>
	<p>PRIMIDONA Es un derivado de la etilfenilmalonamida. Se administra exclusivamente por vía oral. Tiene dos metabolitos activos, que son los responsables de su actividad anticonvulsiva, siendo fenobarbital uno de ellos. Posee las mismas características que fenobarbital, aunque produce menor sedación.</p>
	<p>FENITOÍNA Químicamente es una hidantoína. Produce sus efectos anticonvulsivos a través del bloqueo de los canales dependientes de voltaje de Na⁺. Su efecto depende de la actividad del canal, por lo que afecta específicamente a las neuronas que conforman el foco epileptógeno. Tiene uso limitado, especialmente en perros por su corta semivida, aunque es de elección en casos resistentes a fenobarbital y primidona.</p>
	<p>CARBAMAZEPINA Mecanismo de acción similar al de fenitoína. Debido a sus efectos tóxicos tiene poco uso en veterinaria. Su uso se mantiene en medicina humana exclusivamente para el tratamiento de la neuralgia del trigémino.</p>
	<p>ÁCIDO VALPROICO (sal sódica) Potente antiepiléptico. Es efectivo para el tratamiento de los dos tipos de epilepsia. Su semivida en perros es corta, por lo que su uso no está extendido. No existen datos de su uso en gatos.</p>
	<p>ETOSUXIMIDA Agente específico para el tratamiento de las crisis de ausencia. Sin aplicación en medicina veterinaria. Se aconseja evitar su uso en animales con antecedentes de convulsiones ya que puede desencadenar una crisis epileptiforme.</p>

minación dependiente del pH. La excreción aumenta mucho en medios alcalinos (ya que un ácido débil en un medio alcalino se ioniza, lo que disminuye su reabsorción).

El fenobarbital es probablemente el más potente inductor del metabolismo hepático debido a que provoca la proliferación del retículo endoplásmico liso del hepatocito, incrementa el peso del hígado y estabiliza las proteínas microsomales hepáticas. Además incrementa de forma importante la actividad del sistema de enzimas oxidativas dependiente del citocromo P-450, especialmente las subfamilias 2A, 2B y 2C. Sobre las subfamilias 3A1 y 3A2, su efecto inductor es mucho menor. La inducción del metabolismo hepático conduce a un aumento de su propio aclaramiento, al igual que el de otros compuestos (véase después), por lo tanto, el uso sostenido de este fármaco conduce a una disminución progresiva en la duración de su efecto.

Efectos secundarios

Sistema nervioso central. El fenobarbital produce una leve depresión del SNC. Los animales tratados con este fármaco aparecen con signos de sedación leve. En ciertos casos puede observarse ataxia.

Sistema neuroendocrino. Se ha descrito que el fenobarbital provoca una inhibición, por mecanismos desconocidos, sobre la actividad de la hormona antidiurética, esto se refleja en los animales tratados por la presencia de polidipsia y poliuria. Además se han reportado interacciones (probablemente de tipo metabólico) con los estrógenos y las gonadotropinas, por lo que su uso en animales preñados debe ser evitado.

Una interacción interesante entre el fenobarbital y las lipoproteínas séricas consiste en que el uso crónico de fenobarbital induce un aumento en los niveles séricos de HDL, con una disminución en los de LDL. Este efecto podría conducir a una disminución en la formación de placas ateromatosas en la arterias. Sin embargo, esta acción está aún en una etapa inicial de investigación.

Indicaciones

El fenobarbital es considerado el antiepiléptico de elección para el tratamiento de la epilepsia idiopática en perros y gatos. La dosis para tratar esta patología en perros es de 5-16 mg/kg/día por vía oral, mientras que en gatos se aplican dosis orales de 8-15 mg/kg una o dos veces al día. Ocasionalmente se utiliza también en estas especies como sedante por vía oral, en dosis de 2-6 mg/kg para perros y de 1 mg/kg para gatos.

Debido al retraso en el inicio de su acción, no se recomienda su uso en el estado epiléptico en perros y equinos.

Debido a su actividad inductora de las enzimas microsomales hepáticas se ha sugerido su uso para el tratamiento de intoxicaciones con organoclorados en bovinos. El tratamiento aplicado consiste en administrar dosis orales de 5 g durante 3 a 4 semanas, interrumpir el tratamiento durante 3-4 semanas y repetir la misma dosis durante las siguientes 3-4 semanas.

Interacciones farmacológicas

Como se mencionó previamente, el fenobarbital es el más potente de los inductores del metabolismo hepático. La inducción de las enzimas metabólicas hepáticas conduce a un aumento del aclaramiento de los fármacos que sirvan como sustratos, con el consecuente acortamiento en su semivida. Los fármacos más afectados son aquellos que sirven de sustrato al sistema del citocromo P-450, subfamilias 2A, 2B y 2C. Como ejemplos se pueden mencionar clorpromazina, doxorribizina, estradiol, fenitoína, celecoxib, diclofenaco, ketoprofeno, carprofeno, vedaprofeno, piroxicam, tolbutamida, propranolol, xilazina, u hormonas tiroideas, entre otros.

Un caso importante es el del halotano. El metabolismo de este anestésico general inhalado también es inducido por el fenobarbital. Sin embargo, en este caso, la consecuencia no es sólo un acortamiento de la semivida, sino también un aumento de su toxicidad. Durante el metabolismo del halotano en individuos normales, se forman metabolitos inestables del tipo radicales libres o epoxi, los cuales son rápidamente captados y neutralizados por acción del sistema de conjugación del glutatión. Sin embargo, cuando se administra halotano a un animal cuyo metabolismo está inducido por fenobarbital, la velocidad de formación de esos grupos reactivos se incrementa y supera la capacidad del sistema del glutatión. En consecuencia, tales metabolitos reactivos se acumulan en el hígado pudiendo provocar necrosis hepática. Debido a esto, el uso de halotano debe ser evitado en animales bajo tratamiento crónico con fenobarbital.

Primidona

La primidona se considera un congénere del fenobarbital. Es un derivado de la etilfenilmalonamida (véase Cuadro 17-2). Se presenta como un polvo cristalino o incoloro muy amargo, poco soluble en agua y medianamente soluble en alcohol.

La primidona es muy similar al fenobarbital en lo relativo a su actividad anticonvulsiva. Es menos potente que el fenobarbital como depresor, aunque con potencia similar como antiepiléptico.

Farmacocinética

La primidona se administra exclusivamente por vía oral, ya que su administración por vía IV conduce a la aparición de efectos tóxicos, especialmente de origen nervioso (ataxia, nistagmo y vómitos). Se absorbe casi totalmente en el tracto gastrointestinal, siendo éste un proceso más rápido que el observado para el fenobarbital. La primidona se metaboliza en el hígado, dando dos metabolitos activos: fenobarbital y feniletilmalonamida. Son estos metabolitos activos los responsables de la actividad anticonvulsiva de la primidona. En gatos, el metabolismo de la primidona es bajo, observándose concentraciones plasmáticas de fenobarbital inferiores a las mínimas efectivas; en consecuencia, el efecto antiepiléptico de la primidona en esta especie es muy pobre.

Efectos secundarios

Debido a que el metabolito activo y responsable final de la acción es el fenobarbital, la primidona presenta todos los efectos secundarios descritos para este fármaco, incluyendo la sedación y la inducción del metabolismo hepático (véase Fenobarbital).

Se han descrito casos de cirrosis hepática en perros pero sólo tras tratamientos de muchos años, más de cinco. No se ha informado de otros efectos en animales. En los seres humanos se ha descrito osteomalacia, aparentemente consecuencia de una acción inductora enzimática del fármaco sobre el metabolismo de la vitamina D, con la consecuencia de una alteración en la absorción y el balance de las concentraciones de Ca^{2+} . Sin embargo, este efecto no se ha descrito en animales.

Usos clínicos

La primidona está indicada para el control de las convulsiones (epilepsia idiopática, convulsiones epileptiformes) en caninos. Las dosis aconsejadas en perros son variables, desde 15 a 20 mg/kg por día, dividida en dos o tres tomas. En casos resistentes, pueden necesitarse dosis de hasta 50 mg/kg/día.

Fenitoína

La fenitoína, también llamada difenilhidantoína, es un miembro del grupo de las hidantoínas. Estos compuestos se hallan químicamente relacionados con los barbitúricos. La fenitoína es un potente agente para el control de las convulsiones, utilizado en el tratamiento de la epilepsia del tipo gran mal. Sin embargo, no es efectivo para el tratamiento de las crisis de ausencia. También tiene aplicaciones como agente antiarrítmico (Capítulo 19).

Mecanismo de acción

La fenitoína actúa alterando las características de la membrana que controlan la excitabilidad eléctrica. Este fármaco bloquea los canales de Na^+ dependientes de voltaje, inhibiendo el flujo iónico con características de anestésico local. Su acción es primada por la actividad previa, esto significa que tiene selectividad por los canales de Na^+ en configuración abierta o inactiva. Como ya se mencionó, esta propiedad le permite actuar selectivamente sobre las neuronas que descargan anormalmente, afectando en un grado mucho menor a las zonas normales de la vecindad.

Farmacocinética

La fenitoína se administra generalmente por vía oral. Si bien es posible utilizar vías parenterales, éstas tienen inconvenientes diversos. La administración IV (utilizada sólo en seres humanos) es peligrosa ya que induce una marcada hipotensión, especialmente en caninos, aunque también se ha observado en otras especies (equinos). La administración IM

ofrece poca biodisponibilidad ya que la fenitoína tiende a cristalizar y a precipitar en el sitio de inyección, lo que puede conducir a necrosis local. Como se mencionó previamente, la vía de elección es la oral. Sin embargo, la absorción del fármaco en el tracto gastrointestinal es pobre y errática, no superándose una biodisponibilidad del 40%. Esta baja biodisponibilidad se ve en todas las especies en las cuales se utiliza este fármaco (caninos, felinos y equinos), y depende mucho de la formulación de fenitoína que se utilice. Una vez absorbida, la fenitoína se une en un alto grado a las proteínas plasmáticas (alrededor del 80%). Su distribución es moderada, no atravesando fácilmente la barrera hematoencefálica; sin embargo, atraviesa con facilidad la barrera placentaria, alcanzando concentraciones importantes en el feto.

La fenitoína se metaboliza en el hígado por oxidación, produciendo dos metabolitos principales, meta y parahidroxifenitoína. Estos metabolitos son posteriormente conjugados con ácido glucurónico y eliminados en la orina. La semivida de la fenitoína varía según la especie de que se trate. En caninos, la semivida es corta, de alrededor de 4 horas, lo que la hace poco práctica para el tratamiento de la epilepsia. Esta corta semivida en los perros es reflejo de su capacidad para inducir el metabolismo hepático en esta especie. En gatos, la semivida de este fármaco es muy prolongada, alrededor de 100 horas. Esto es consecuencia de la escasa capacidad del sistema de glucuronconjugación en el gato.

Usos clínicos

La fenitoína no es muy utilizada en la actualidad. Sin embargo, se la reserva para casos resistentes al fenobarbital y la primidona.

Las dosis aconsejadas en perros para el control de convulsiones son de 15-40 mg/kg por vía oral, 3 veces al día. La dosis oral aplicada en gatos es 2-3 mg/kg/día, no debiendo superarse los 20 mg/kg por semana.

Interacciones

La fenitoína es un inductor del sistema metabólico oxidativo hepático del citocromo P-450. Su actividad inductora es importante en caninos, no así en humanos y gatos, donde sólo provoca una inducción muy leve. La inducción del metabolismo hepático provoca una disminución de la semivida del propio fármaco así como de otros, entre ellos el fenobarbital, la digitoxina, la dexametasona, los organoclorados y el cortisol.

Existen numerosos fármacos con capacidad para inhibir el metabolismo de la fenitoína, entre ellos, las cumarinas, las pirazolonas, las fenotiazinas y el cloranfenicol.

Efectos secundarios

La fenitoína provoca pocos efectos secundarios en el perro, probablemente debido a su corta semivida en esta especie. Entre los efectos secundarios observados se incluyen depresión y ataxia (menos marcada que la producida por fenobarbital). Asimismo, se han descrito hiperplasia gingival

y reacciones de hipersensibilidad. En los seres humanos se ha descrito la aparición de anemia megaloblástica, aunque ésta no se ha observado en animales.

OTROS ANTIEPILÉPTICOS

Carbamazepina

La carbamazepina es un derivado químico de los antidepresivos tricíclicos. Su mecanismo de acción es similar al de la fenitoína, siendo su uso en veterinaria poco común. Tiene la ventaja frente a la fenitoína de que su absorción oral es mucho más eficiente, con valores de biodisponibilidad cercanos al 80%. Es un potente inductor del metabolismo hepático por lo que su semivida disminuye tras el uso repetido.

A diferencia de la fenitoína, la carbamazepina tiene importantes efectos secundarios. Por un lado, mantiene los comunes para todo el grupo: sedación, somnolencia y ataxia. Sin embargo, estos efectos pueden ser más importantes, y conducir a cambios visibles en la conducta del paciente. Además, se han descrito efectos tóxicos hemáticos graves (anemia aplásica, agranulocitosis) y reacciones de hipersensibilidad (dermatitis, adenopatías y esplenomegalia). Estos efectos probablemente sean los que han conducido a su poco uso. En medicina humana, en la actualidad, se utiliza casi exclusivamente para el tratamiento de la neuralgia del trigémino, una entidad que no cursa con convulsiones, pero que se debe aparentemente a una descarga paroxística de la rama sensitiva del nervio trigémino.

Ácido valproico

El ácido valproico es un ácido monocarboxílico simple no relacionado con ningún otro grupo de fármacos antiepilépticos. Los mecanismos de acción de este fármaco son dos: a) provoca una alteración en las corrientes de bajo umbral del calcio (corrientes T) en las neuronas; y b) incrementa las concentraciones de GABA en el cerebro, disminuyendo las de aspartato. El aumento de las concentraciones de GABA es consecuencia de su acción inductora sobre la enzima descarboxilasa del ácido glutámico, encargada de la síntesis del neurotransmisor inhibitor.

El ácido valproico se absorbe bien en el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad en perros cercana al 80%.

Se distribuye ampliamente, con una unión a proteínas plasmáticas del 80 %. Se metaboliza muy rápidamente, por reacciones de oxidación y de glucuronconjugación. Los conjugados se eliminan principalmente por orina. La semivida del valproato en perros es de alrededor de 2.5 horas.

Debido a su corta semivida y su alto coste, el uso de ácido valproico en perros es poco frecuente; su uso en gatos no se ha publicado.

Este fármaco puede producir diferentes efectos tóxicos, incluyendo náuseas, vómitos, anorexia y diarrea. Se han descrito otros efectos tóxicos potenciales que pueden dividirse en neurológicos (depresión, ataxia y cambios de conducta), hematológicos (trombocitopenia, leucopenia y anemia) y dermatológicos (alopecia y prurito).

Las dosis indicadas en el perro son variables según los autores, encontrándose sus valores entre 75 y 200 mg/kg por vía oral, divididos en tres tomas diarias.

Etosuximida

La etosuximida es, químicamente, una succinimida, estructuralmente relacionada con los barbitúricos. Su actividad antiepiléptica se debe a su capacidad de alterar las corrientes de bajo umbral de Ca^{2+} (corrientes T) en las neuronas. Dado que su acción se lleva a cabo fundamentalmente en el tálamo, su uso clínico se limita al tratamiento de las crisis de ausencia.

No hay información sobre su uso en animales domésticos. Sin embargo, su manejo deberá ser cuidadoso, ya que se ha observado que en los seres humanos este fármaco tiene capacidad de producir convulsiones tonicoclónicas en pacientes susceptibles.

BIBLIOGRAFÍA

- Remington Gennaro AR. *The science and practice of Pharmacy*. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000
- Katzung BG. *Basic and clinical pharmacology*. McGraw Hill, New York, 2001.
- Atkinson AJ, Daniels CE, Dedrick RL, Grudzinskas CV, Markey SP. *Principles of clinical Pharmacology*. Academic Press, San Diego, CA, 2001.
- Hall LW, Clarke KW, Trim CM. *Veterinary Anesthesia*. W.B. Saunders, London, 2001.
- Paddleford RR. *Manual of small animal anesthesia*. W.B. Saunders, Philadelphia, 1999.