

Fármacos Anticonvulsivantes

Victor Mauricio León Serpa, MVZ. Esp, Sanidad Animal

Profesor de Farmacología y Toxicología Veterinaria

victordvm@hotmail.com

1 CONSIDERACIONES GENERALES

- **Preparaciones.** Sólo unos pocos de los fármacos anticonvulsivantes disponibles para uso humano han demostrado ser clínicamente útil en veterinaria.
 - Algunos de los fármacos se metabolizan con demasiada rapidez en los animales domésticos para ser eficaces, incluso a altas dosis
 - Generalmente se asume que los gatos metabolizan los fármacos más lentamente que los perros
- **Mecanismos de acción.** En forma general existe un acuerdo en el cual se consideran que los anticonvulsivantes estabilizan la membrana plasmática en relación con la despolarización de membrana
 - Pueden actuar directamente sobre los canales iónicos, dando como resultado la hiperpolarización de la membrana neuronal.
 - Aumentan la entrada de Cl⁻ por estimulación de los receptores del GABA, evocando con ello la hiperpolarización en las neuronas.
- **Usos terapéuticos.** Los medicamentos anticonvulsivos reducen la incidencia, gravedad o duración de las convulsiones.
- **Administración.**
 - Las concentraciones plasmáticas de los fármacos anticonvulsivos deben ser adecuados para garantizar una concentración efectiva del mismo en el cerebro. El tratamiento durante al menos cinco vidas medias debe ocurrir antes de los niveles plasmáticos estables de estos fármacos se alcancen; de este modo, el suero se analiza constantemente para lograr las concentraciones de fármaco con efectos beneficiosos.
 - Las concentraciones mínimas deben estar dentro del rango terapéutico.
 - Las concentraciones máximas deben estar por debajo de los niveles tóxicos.
 - Los fármacos con una vida media de eliminación prolongada son más convenientes para su uso en la práctica de la medicina veterinaria, porque los propietarios por lo general sólo pueden administrar el fármaco 2-3 veces al día.
- **Efectos adversos.**
 - Los síntomas de abstinencia, convulsiones o estado epiléptico se pueden presentar cuando ocurre un cese repentino de la administración de estos fármacos.

Fármacos Anticonvulsivantes

- Se puede generar una disminución del umbral a las convulsiones en pacientes que ya estaban bien controlados, si se llega a administrar otros fármacos, tales como:
 - Tranquilizantes derivados de la fenotiacinas (por ejemplo, la acepromacina)
 - Algunos medicamentos antiparasitarios (por ejemplo, pirantel, levamisol, piretroides, metoxicloro, lindano, o anticolinesterásicos).
 - Metoclopramida, un antagonista del receptor de la dopamina, se utiliza para aumentar la motilidad gastrointestinal (GI).
- **Inducción enzimática.**
 - Fenobarbital, primidona, fenitoína pueden aumentar la actividad de las enzimas citocromo P450 del hígado. Esta inducción de la enzima puede aumentar la biotransformación de otros productos químicos endógenos y exógenos.
 - Algunas enzimas unidas a membrana (por ejemplo, fosfatasa alcalina) también pueden ser inducidas, que conduce a aumentos en las concentraciones de suero que pueden confundirse como una indicación de lesión hepática.
- **Hepatotoxicidad.** es el efecto adverso más común de la terapia anticonvulsiva en veterinaria. Se desarrolla en 6-15% de los perros tratados con primidona solo o en combinación con fenitoína.
 - El hígado debe ser evaluado cada 6-12 meses en busca de signos de toxicidad, incluyendo:
 - Las concentraciones de enzimas séricos elevados, especialmente la alanina aminotransferasa (ALT) y la actividad glutamil transferasa.
 - El aumento de las concentraciones de fenobarbital en suero en perros que recibieron una dosis constante durante algún tiempo.
 - La disminución de las concentraciones de albúmina sérica.
 - Concentración elevada de suero postprandial de los ácidos biliares.
 - Si se detecta hepatotoxicidad, la dosis de primidona o fenobarbital debe disminuirse e implementar la terapia con bromuro de potasio (KBr).

2 BARBITÚRICOS

2.1 FENOBARBITAL

- **Química.** Es un oxibarbiturato
- **Mecanismos de acción.** Los Barbituricos activan receptores de GABA acoplados a canales de Cl^- , evocando la hiperpolarización de las neuronas.
- **Efectos farmacológicos.**
 - Fenobarbital limita la propagación de los potenciales de acción y por lo tanto eleva el umbral de las convulsiones.
 - La mayoría de los barbitúricos tienen efectos anticonvulsivos, pero el fenobarbital es único, ya que por lo general produce este efecto a dosis más bajas que las necesarias para causar una pronunciada depresión del SNC (sedación).
- **Usos terapéuticos.** El fenobarbital se usa para el control a largo plazo de las convulsiones. No es útil para la terminación de un ataque en curso porque el lapso de tiempo desde la administración hasta que el inicio del efecto es demasiado largo (~ 20 minutos).
- **Farmacocinética.**

Fármacos Anticonvulsivantes

- Cuando se administra por vía oral, su absorción gastrointestinal es prácticamente completa en todos los animales. Los niveles máximos se producen en 4-8 horas después de la administración oral en perros.
- Se distribuye ampliamente por todo el cuerpo, pero debido a su baja solubilidad en lípidos, no se distribuye tan rápidamente como la mayoría de los otros barbitúricos en el SNC. La cantidad de fenobarbital unida a la albúmina es 40 a 50%.
- Los oxybarbiturates se metabolizan principalmente en el hígado. El principal metabolito de fenobarbital es un derivado parahydroxyphenyl que es inactivo y se excreta en la orina.
- La actividad de la enzima citocromo P450 hepática aumenta con la administración crónica de barbitúricos, produciendo aumento de las tasas de metabolismo del barbitúrico, así como el aumento del metabolismo de otros fármacos.
- La actividad de la enzima citocromo P450 hepática es inhibida por ciertos fármacos (por ejemplo, cloranfenicol), lo que disminuye la velocidad de eliminación de barbitúricos.
- La vida media de eliminación: perros, 32-90 horas; gatos, 34-43 horas; caballos, 13-18 horas.
- **Administración.**
 - El fenobarbital se administra generalmente por vía oral, pero puede ser inyectado IV o IM.
 - Una concentración de fármaco en suero de 15-45 mg / ml suele ser eficaz en el control de las convulsiones; sin embargo, debido a la prolongada vida media, se requieren 14 días de tratamiento para desarrollar una concentración en suero constante.
- **Efectos adversos.**
 - Sedación, polidipsia, poliuria, polifagia son efectos secundarios comunes. Los perros desarrollan una tolerancia a los efectos sedantes después de 1-2 semanas, pero los gatos pueden experimentar sedación más pronunciada.
 - Hepatotoxicidad. La administración crónica en perros puede dar lugar a concentraciones en suero elevadas de enzimas hepáticas, por ejemplo, fosfatasa alcalina y transaminasa alanina (ALT) y, en un pequeño porcentaje de casos, daño al hígado.
 - Los pacientes tratados con fenobarbital pueden mostrar una pequeña disminución en los niveles séricos de hormona tiroidea y un aumento en los niveles plasmáticos de la hormona estimulante de la tiroides (TSH). La disminución en los niveles de hormonas tiroideas se atribuye al aumento de las enzimas hepáticas que metabolizan estas hormonas.

2.2 PRIMIDONA

Es un fármaco antiepiléptico usado comúnmente en los perros, aunque algunas veces se utiliza para controlar convulsiones.

- **Química.** La primidona es un deoxybarbiturate (un análogo de fenobarbital).
- **Farmacocinética.**
 - La primidona se absorbe lentamente después de la administración oral en perros, con niveles pico que ocurre 2-4 horas después de la dosificación.
 - En los perros, la primidona se metaboliza rápidamente por el hígado en fenililetilmalonamida (PEMA, por sus siglas en inglés) y fenobarbital. Primidona, PEMA, y el fenobarbital poseen efectos anticonvulsivantes, pero las vidas medias de los dos primeros son demasiado cortas para que sean efectivos. La potencia de la primidona y PEMA sólo es 1/30 la de fenobarbital. Por lo tanto, ~ 85% de la actividad anticonvulsiva de la primidona es atribuible al fenobarbital.

Fármacos Anticonvulsivantes

- En los gatos, el metabolismo de fenobarbital es más lento y vida media es muy larga; Por lo tanto, primidona no se debe utilizar en esta especie.
- **Administración.** En los perros, una dosis oral de 4 a 5 mg de primidona producirá una concentración de fenobarbital en suero que es equivalente a una dosis oral de 1 mg de fenobarbital.
- **Efectos adversos.** El uso prolongado de primidona en perros puede dar lugar a disminución de albúmina sérica y aumento de las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas. De vez en cuando, ocurre daño hepático grave.

2.3 PENTOBARBITAL

- **Química.** El pentobarbital es un oxibarbitúrico.
- **Usos terapéuticos.** Pentobarbital puede poner fin a convulsiones a una dosis que produce la anestesia. Esta dosis por lo general resulta en la depresión cardiopulmonar significativa, pero puede ser la única manera de controlar el estado epiléptico, si una benzodiacepina no funciona. Sin embargo, hay dos problemas siguientes relacionados con pentobarbital en el tratamiento del estado epiléptico:
 - Vía IV, el pentobarbital (2-6 mg / kg) requiere 15-20 minutos para tener efecto; dosis de ≥ 6 mg/kg puede causar depresión cardiopulmonar.
 - Mediante la vía IV, el pentobarbital induce la actividad refleja de remo durante la recuperación; tal actividad puede confundirse con la actividad de convulsión continuada.
- **Farmacocinética.** Tiene un inicio rápido (<1 minuto) después de la inyección IV y corta duración de la acción.
 - Se distribuye rápidamente a todos los tejidos del cuerpo, las concentraciones más altas que se encuentran en el hígado y el cerebro. Está en un $\sim 40\%$ unido a la albúmina.
 - Se metaboliza en el hígado principalmente por oxidación a través de enzimas citocromo P₄₅₀. La vida media en perros es de ~ 8 horas.
- **Administración.** Pentobarbital se administra vía IV.
- **Efectos adversos.** El pentobarbital es un depresor del SNC; siempre se debe disponer a mano de procesos de monitorización y asistencia respiratoria. Puede causar excitación durante la recuperación de la anestesia. La hipotermia puede desarrollarse en animales que reciben pentobarbital si se exponen a temperaturas $<27^{\circ}\text{C}$. Los barbitúricos pueden ser muy irritantes cuando se administran peri vascularmente.

3 FENITOÍNA

- **Química.** La Fenitoína es un derivado de hidantoína.
- **Mecanismo de acción.** La fenitoína estabiliza las membranas neuronales y limita el desarrollo y la propagación de la actividad convulsiva.
 - Reduce la afluencia de Na^+ durante el potencial de acción, reduce la afluencia de Ca^{2+} durante la despolarización y promueve el flujo de Na^+ . El efecto resultante es una inhibición de la propagación de la actividad convulsiva.
 - El movimiento de K^+ hacia afuera de la célula durante el potencial de acción puede retrasarse, produciendo un período refractario incrementado y una disminución en la despolarización repetitiva.
- **Usos terapéuticos**
 - La fenitoína es un fármaco anticonvulsivo; sin embargo, debido a su corta $t_{1/2}$ en perros, el uso de fenitoína puede ser poco práctico.

Fármacos Anticonvulsivantes

- Debido a sus efectos similares a la lidocaína, la fenitoína se ha recomendado tratamiento de las arritmias ventriculares inducidas por digital en perros.
- **Farmacocinética**
 - Después de la administración oral, la fenitoína se absorbe un 40% en perros. La fenitoína se distribuye bien en todo el cuerpo y está ligada un 80% a la albúmina en perros.
 - Se metaboliza en el hígado y con gran parte del fármaco se conjuga con glucurónido y luego se excreta por los riñones. La fenitoína genera inducción enzimática del citocromo P450 en hígado, que pueden aumentar el metabolismo de sí mismo y otros fármacos.
 - La vida media plasmática es de 3-7 horas en perros, 8 horas en caballos y 42-108 horas en gatos. Debido a la pronunciada inducción de la enzima hepática en los perros, el metabolismo de la fenitoína aumenta, conllevando a una vida media más corta dentro de los 7 a 9 días después de la dosis inicial.

4 BENZODIACEPINAS

- **Consideraciones generales:**
 - El diazepam, el midazolam, el clonazepam, y el lorazepam se utilizan como anticonvulsivos.
 - Son fármacos preferidos para el tratamiento del estado epiléptico (actividad convulsiva continua de > 5 minutos o convulsiones recurrentes entre las que el paciente no se recupera por completo) y crisis convulsivas (≥ 2 convulsiones discretas en un período de 24 horas).
 - Pueden ser utilizados como un anticonvulsivo de mantenimiento en gatos. Sin embargo, tienen un uso muy limitado como anticonvulsivo de mantenimiento en perros, porque el desarrollo de tolerancia se produce rápidamente en esta especie debido al metabolismo del fármaco en metabolitos inactivos. En cambio, los gatos metabolizan mal las benzodiazepinas y por lo tanto no tienen problemas con estos fármacos como los perros.

4.1 DIAZEPAM

- **Mecanismo de acción.** Las benzodiazepinas activan los canales iónicos de Cl^- para potenciar la actividad del GABA, evocando así la hiperpolarización de las neuronas.
- **Usos terapéuticos y administración.** El diazepam se usa como anticonvulsivo, relajante muscular, tranquilizante y estimulante del apetito.
 - En gatos, se administra por vía oral para el control de las crisis convulsivas. La $t_{1/2}$ y la menor incidencia de desarrollar tolerancia hacen que el diazepam sea clínicamente útil para el control de las crisis a largo plazo en gatos.
 - En perros, se administra vía IV para el control del estado epiléptico y convulsiones en racimo.
 - El diazepam se absorbe bien después de la administración intra-rectal y, por lo tanto, puede utilizarse como un tratamiento en el hogar de los animales con convulsiones en racimo. Otras benzodiazepinas no se absorben bien en esta ruta.
 - No se usa oralmente en perros como anticonvulsivo de mantenimiento porque tiene una $t_{1/2}$ corta de 2-4 horas y fuerte tendencia a desarrollar tolerancia en esta especie debido al metabolismo del fármaco.
- **Farmacocinética.**
 - **Absorción.** El diazepam se disuelve en propilenglicol y benzoato de Na para inyección.

- Debido a su pobre solubilidad en agua, la solución de diazepam (en propilenglicol) a través de la vía IM se absorbe lentamente.
- El diazepam es muy liposoluble y cruza rápidamente la barrera hemato-encefálica.
- **Distribución.** Es altamente unida (> 85%) a la albúmina.
- **Metabolismo y excreción.** El diazepam se metaboliza en el hígado a varios metabolitos, incluyendo desmetildiazepam (nordiazepam), temazepam y oxazepam, todos ellos farmacológicamente activos. Estos metabolitos están conjugados con glucurónido y excretados por los riñones. El $t_{1/2}$ plasmático de diazepam: perros, 2-4 horas; gatos, 5,5 horas; caballos, 7-22 horas. El $t_{1/2}$ plasmático de nordiazepam: perros, ~ 3 horas; gatos, ~ 24 horas.
- **Efectos adversos.**
 - Cambios en el comportamiento (irritabilidad, depresión y comportamiento aberrante) pueden ocurrir después de recibir diazepam.
 - Los gatos pueden desarrollar necrosis hepática grave aguda después de recibir diazepam oral durante varios días. Como resultado, algunos neurólogos no recomiendan el uso de diazepam como un anticonvulsivo de mantenimiento en los gatos.
 - Las complicaciones relacionadas con el vehículo de propilenglicol incluyen trombosis venosa, depresión cardiovascular transitoria y arritmias después de una inyección IV rápida.

4.2 MIDAZOLAM

Es más potente que el diazepam por sus efectos anticonvulsivos/sedantes, pero su duración de acción es más corta que el diazepam.

- **Usos terapéuticos.** Midazolam se utiliza como un anticonvulsivo para el estado epiléptico, relajante muscular, tranquilizante y estimulante del apetito de la misma manera que el diazepam.
- **Farmacocinética.** Midazolam tiene una eliminación más corta $t_{1/2}$ de 77 minutos en perros, que es más corto que diazepam (~ 3 horas).
 - **Distribución.** A valores de pH bajos (<4,0), el midazolam es soluble en agua, pero a valores de pH más altos, es soluble en lípidos. Así, en la botella (pH = 3,5), es una solución acuosa, pero en el cuerpo (pH = 7,4), es soluble en lípidos y cruza fácilmente Barrera Hemato-encefálica y membranas celulares. Un total de 95% de midazolam está unido por albúmina.
 - **Metabolismo y excreción.** Midazolam es metabolizado por las enzimas del citocromo P₄₅₀. El metabolito activo α -hidroximidazolam tiene menos efecto farmacológico que el fármaco original. Los metabolitos se conjugan con glucurónido y excretado por los riñones.
 - **Administración.** Se administra IM o IV.
 - **Efectos adversos.** Midazolam puede causar depresión respiratoria leve, vómitos, comportamiento inquieto, agitación e irritación local.

4.3 CLONAZEPAM

- **Usos terapéuticos.** Los usos son los mismos que el diazepam sin ventajas distintas sobre el diazepam. Se administra por vía oral o IV. La vía IV es para el tratamiento del estado epiléptico. Sin embargo, el clonazepam inyectable no está disponible en algunos países. Puede utilizarse como terapia adyuvante para estar en combinación con fenobarbital para reducir la dosificación de este último. El clonazepam solo tiene un valor muy limitado como anticonvulsivo de mantenimiento debido al rápido desarrollo de la tolerancia al fármaco.

- **Farmacocinética.** Se absorbe bien desde el tracto gastrointestinal; cruza Barrera Hemato-encefálica y placenta. Un total de 85% de clonazepam está unido a la albúmina. Se metaboliza en el hígado por las enzimas del citocromo P₄₅₀ a varios metabolitos que se excretan en la orina. Los niveles plasmáticos máximos ocurren ~ 3 horas después de la administración oral. El t_{1/2} plasmático varía de 20 a 40 horas en seres humanos. No hay información disponible para los animales.
- **Efectos adversos.** La tolerancia a los efectos anticonvulsivos del clonazepam se ha informado en perros, que se observan generalmente después de semanas de terapia. Pueden producirse trastornos gastrointestinales, incluyendo vómitos, hipersalivación y diarrea/estreñimiento.

4.4 LORAZEPAM

- **Usos terapéuticos:**
 - Se puede administrar por vía oral para un tratamiento a corto plazo en el hogar de los perros que tienen convulsiones en racimo.
 - También es útil en gatos como anticonvulsivo de mantenimiento, y las posibilidades de desarrollar necrosis hepática idiopática son mínimas.
 - Puede utilizarse de forma segura en personas con función hepática comprometida y en perros geriátricos porque no produce metabolitos activos.
- **Farmacocinética.**
 - Después de la administración oral, se absorbe rápidamente del tracto GI en perros, aunque, en menor grado en los gatos. La concentración máxima plasmática se logra ~ 2 horas.
 - Aproximadamente el 85% de lorazepam está unido a la albúmina.
 - Se metaboliza principalmente a su conjugación de glucurónido en perros y gatos. La formación del conjugado es mucho más rápida en perros en comparación con humanos y gatos.
 - Se excreta principalmente en la orina y en menor grado en las heces de los perros. En gatos, el fármaco se excreta en partes iguales tanto en las heces como en la orina.
 - En los seres humanos, la media t_{1/2} es ~ 12 horas, mientras que t_{1/2} de lorazepam glucurónido es ~ 18 horas. No hay información disponible para animals.
- **Efectos adversos:** Se ha informado que el aumento del apetito, la excitación paradójica y la ansiedad ocurren temprano en la terapia, aunque se resuelven con el uso continuo o disminuyendo la dosis.

5 BROMURO DE POTASIO

- **Mecanismo de acción.**
 - Se plantea la hipótesis de que el Br⁻ entra en las neuronas a través de los canales Cl⁻, dando como resultado una hiperpolarización de la membrana neuronal.
 - Los barbitúricos y las benzodiazepinas, que mejoran la conductancia de Cl⁻, pueden actuar en sinergia con el KBr para hiperpolarizar las neuronas, aumentando así el umbral de convulsiones.
- **Usos terapéuticos.**
 - El KBr se administra por vía oral para tratar convulsiones refractarias en perros. No se recomienda el uso en gatos, ya que evoca asma severa en esta especie.
 - Se utiliza en combinación con fenobarbital para terminar convulsiones tónico-clónicas refractarias generalizadas en perros.

- **Farmacocinética.**
 - **Absorción.** Br⁻ se absorbe rápidamente del tracto GI después de la administración oral.
 - **Metabolismo.** Br⁻ no se metaboliza ni se une a proteínas plasmáticas. Tiene una t_{1/2} larga (25 días en perros y 10 días en gatos), y puede tomar hasta 6 meses para lograr concentraciones plasmáticas estables.
 - **Eliminación.** Br⁻ es eliminado exclusivamente por los riñones.
- **Efectos adversos.**
 - Puede ocurrir sedación transitoria al comienzo de la terapia.
 - **Efectos GI.** La irritación estomacal puede producir náuseas y vómitos. El vómito, la anorexia y el estreñimiento son indicios de toxicidad.
 - La polidipsia, la poliuria, la polifagia, el letargo, la irritabilidad y el caminar sin objetivo son efectos adversos adicionales de Br⁻.
 - Pancreatitis puede precipitarse por Br⁻.
 - Asma grave se puede observar en los gatos tratados con Br⁻.

6 ÁCIDO VALPROICO Y VALPROATO SÓDICO

- **Química.** El ácido valproico es un derivado del ácido carboxílico. No tiene relación estructural con otros fármacos anticonvulsivos.
- **Usos terapéuticos.**
 - En los perros, el ácido valproico es eficaz en el control de las convulsiones cuando se administra por vía oral, pero su corta t_{1/2} hace que sea poco práctico para el uso a largo plazo. Es un anticonvulsivo de segunda a cuarta línea que puede ser útil como tratamiento coadyuvante en algunos perros.
 - Su utilidad clínica en gatos no ha sido evaluada.
- **Farmacocinética.**
 - El valproato de sodio se convierte rápidamente en ácido valproico en el ambiente ácido del estómago, donde se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad por esta vía en perros es de ~ 80% y los niveles máximos ocurren en 1 hora.
 - Se distribuye rápida y bien en el líquido extracelular, con un 70-80% unido a la albúmina en perros. Los niveles de LCR de ácido valproico son ~ 10% de los niveles plasmáticos.
 - Se metaboliza en el hígado y se conjuga con glucurónido. Estos metabolitos y una pequeña cantidad de fármaco original se excretan en la orina. La eliminación t_{1/2} en perros es de 1,5-3 horas.
- **Efectos adversos.**
 - Alteraciones gastrointestinales y hepatotoxicidad. Pueden verse vómitos, anorexia y diarrea, que pueden disminuirse mediante la administración con alimentos. La hepatotoxicidad, incluyendo la insuficiencia hepática, es un efecto adverso potencial en perros.
 - Otros efectos adversos potenciales incluyen efectos del SNC (sedación, ataxia, cambios de comportamiento, etc.), efectos dermatológicos (alopecia, erupción, etc.), efectos hematológicos (trombocitopenia, reducción de la agregación plaquetaria, leucopenia, anemia, etc.), pancreatitis y edema.

7 GABAPENTINA

Es un análogo GABA sintético que puede cruzar la Barrera Hemato-encefálica para ejercer su efecto anticonvulsivo.

- **Mecanismo de acción.** El contenido de GABA en las neuronas se incrementa con la administración de gabapentina. Sin embargo, el efecto principal de la gabapentina se debe a su inhibición de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje para disminuir los niveles de Ca^{2+} neuronales, inhibiendo de este modo la liberación excitatoria de neurotransmisores (por ejemplo, glutamato).
- **Usos terapéuticos.** La gabapentina puede ser útil como terapia adyuvante para convulsiones parciales refractarias o complejas o para el tratamiento del dolor crónico en perros o gatos. Se administra por vía oral.
- **Farmacocinética.** En los perros, la biodisponibilidad oral es $\sim 80\%$. Los niveles plasmáticos máximos ocurren ~ 2 horas después de la administración. En perros, la eliminación se realiza principalmente a través de los riñones, pero $\leq 40\%$ de la gabapentina es metabolizada por el hígado a N-metil-gabapentina. La eliminación $t_{1/2}$ es de 3-4 horas en perros. No $t_{1/2}$ información está disponible para los gatos.
- **Efectos adversos.** La sedación, la ataxia y la polifagia leve son efectos secundarios notables. La interrupción abrupta de la gabapentina puede causar convulsiones.

8 LEVETIRACETAM

Se usa por vía oral como terapia adyuvante para la epilepsia refractaria canina. Es bien tolerado en perros y un ensayo prospectivo inicial en gatos fue favorable.

- **Mecanismo de acción.** Levetiracetam inhibe la hiper-sincronización del disparo por explosión epileptiforme y la propagación de la actividad convulsiva. El mecanismo exacto no se entiende. Sin embargo, la evidencia reciente sugiere que se une a la proteína 2A de la vesícula sináptica en la neurona; la interacción con esta proteína vesicular neuronal puede explicar el efecto anticonvulsivo del levetiracetam.
- **Farmacocinética.**
 - Se absorbe bien después de la administración oral y tiene un 100% de biodisponibilidad. Está bien distribuida y está ligada mínimamente (10%) por albúmina.
 - Aunque no se metaboliza ampliamente, el grupo acetamida del fármaco se hidroliza al metabolito del ácido carboxílico que es aparentemente inactivo. Tanto el fármaco original como los metabolitos se excretan en la orina. La eliminación $t_{1/2}$ en perros, ~ 4 horas y en gatos, ~ 8 horas.
- **Efectos adversos.** Tiene pocos efectos secundarios, que incluyen cambios en el comportamiento, somnolencia y trastornos gastrointestinales (vómitos y anorexia). La retirada de este fármaco debe ser lenta con el fin de prevenir las convulsiones.

9 FELBAMATO

Es un fármaco de dicarbamato y se usa oralmente en perros para tratar la epilepsia refractaria como una terapia adyuvante o un único agente anticonvulsivo para pacientes con convulsiones focales y generalizadas. A dosis clínicas, el

felbamato no induce sedación y, por tanto, es particularmente útil en el control del estado mental obtuso debido a un tumor cerebral o infarto cerebral.

- **Mecanismo de acción.**
 - Bloqueo de la excitación neuronal mediada por el receptor NMDA.
 - Potenciación de la inhibición neuronal mediada por GABA.
 - Inhibición de los canales Na^+ y Ca^{2+} dependientes del voltaje.
- **Farmacocinética.**
 - Se absorbe fácilmente del tracto GI después de la administración oral, pero la biodisponibilidad en cachorros es sólo el 30% de los perros adultos.
 - En perros, ~ 70% del felbamato se excreta en la orina sin cambios; el resto sufre metabolismo hepático por enzimas citocromo P450 y conjugación.
 - La eliminación $t_{1/2}$ es 5-6 horas en perros adultos y 2,5 horas en cachorros.
- **Efectos adversos.** Los efectos secundarios del felbamato se observan con poca frecuencia.
 - El efecto secundario más notable es la disfunción hepática. Por lo tanto, no debe darse a los perros con una enfermedad hepática. Debido a la posibilidad de hepatotoxicidad, se recomienda bioquímica sanguínea cada 6 meses para perros en la terapia de felbamato.
 - La depresión reversible de la médula ósea se observa raramente en perros que reciben felbamato. Estos perros pueden tener trombocitopenia y leucopenia.
 - Queratoconjuntivitis seca y el temblor generalizado rara vez se ven efectos secundarios de felbamato en perros.

10 ZONISAMIDA

Es un fármaco anticonvulsivo basado en sulfonamida que puede usarse como un único anticonvulsivo o una terapia adyuvante para controlar la epilepsia refractaria en perros con mínimos efectos adversos. Se administra por vía oral dos veces al día. Sin embargo, el costo podría ser un problema para el uso de este medicamento en perros. La droga no ha sido suficientemente estudiada en gatos para ser recomendada para esta especie.

- **Mecanismo de acción.** La zonisamida inhibe los canales Na^+ y Ca^{2+} dependientes del voltaje de las neuronas para inducir hiperpolarización y disminución de la afluencia de Ca^{2+} .
- **Farmacocinética.**
 - Se absorbe bien del tracto GI después de la administración oral a perros.
 - Se distribuye uniformemente en el cuerpo después de la absorción de GI y tiene baja unión a proteínas.
 - La mayoría de la zonisamida se excreta en la orina, pero ~ 20% es metabolizada por el hígado. En los seres humanos, se metaboliza en acetilzonisamida, 2-sulfamoilacetilfenol y glucurónido.
 - La eliminación $t_{1/2}$ en perros es de ~ 15 horas.
- **Efectos adversos.** Zonisamida tiene alto margen de seguridad en perros. Los efectos secundarios reportados incluyen sedación, ataxia y anorexia.

11 BIBLIOGRAFÍA

- I. HSU, WALTER AND RIEDEL, DEAN. 2008. Drugs acting on the Central Nervous System. In: HSU, WALTER. Handbook of Veterinary Pharmacology. USA. Wiley-Blacwell.
- II. AHRENS, FRANKLIN. 1996. Pharmacology. Williams & Wilkins. USA.
- III. WILLIAM W. MUIR. 2001. Manual de anestesia veterinaria. Harcourt, SA. España.
- IV. HILBERY, A. 1994. Manual de anestesia de los pequeños animales. Acribia. España.

Victor Mauricio León Serpa, MVZ, Esp.