



Manifestación de los efectos secundarios extrapiramidales del decanoato de flufenazina y su tratamiento clínico en un equino

Ana Cristina Santoyo Huerta ^{1*}
María Masri Daba ²

¹Alumna de Maestría en Ciencias Veterinarias
Departamento de Medicina,
Cirugía y Zootecnia para Equinos

² Departamento de Medicina
y Zootecnia de Equinos

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
Universidad Nacional Autónoma de México
Av. Universidad 3000, Ciudad de México
04510, México

* Autor para correspondencia:
Tel: + 56-22-58-63
Correo electrónico:
mvezanasantoyo@gmail.com

Resumen

Descripción del caso. El decanoato de flufenazina (DF) es un antipsicótico de uso en medicina humana y en los caballos se usa como ansiolítico. Es una formulación de liberación prolongada que fácilmente puede manifestar efectos secundarios extrapiramidales (EPS) en ambas especies. Este caso documenta un caballo de raza Warmblood de siete años de edad con efectos secundarios extrapiramidales, que se asociaron a la administración de flufenazina. Se administró una sola dosis de 75 mg vía intramuscular (IM), para el control de su temperamento.

Hallazgos clínicos. Ocho horas después de la administración del fármaco, el caballo presentó signología progresiva de comportamiento aberrante. Estos incluyeron incremento de la agresividad, episodios de depresión, posición anormal de "perro sentado", balanceo de cabeza, rascado del piso, caminado en círculos, sudoración profusa, y pérdida de apetito.

Tratamiento y evolución. Se colocó un catéter endovenoso en la vena yugular y se administró terapia de líquidos (solución Hartmann, PISA®) en un rango de mantenimiento de 3-4 L/h por 20 horas (volumen total de 60 L). Se le administró una dosis inicial de difenhidramina (DPM) vía oral (PO) de 600 mg y posteriormente 300 mg cada cuatro horas por doce horas. En un episodio de excitación, se utilizó la combinación xilacina/acepromacina (dosis total: 150 mg/5 mg) vía intravenosa (IV), y en tres episodios subsecuentes solamente xilacina (100-150 mg), pero el paciente fue refractario al efecto de estos tranquilizantes. El caballo continuo exhibiendo el comportamiento aberrante hasta que gradualmente fue declinando debido a la administración de difenhidramina. El caballo se recuperó clínicamente 29 h después de la administración de flufenazina.

Relevancia clínica. Es importante tener cuidado con el uso de flufenazina como tranquilizante de larga duración, puede producir EPS incluso con las dosis recomendadas. También, es necesario conocer el mecanismo de acción de la flufenazina para establecer la terapia adecuada en caso de que se presenten los EPS. La difenhidramina es la primera opción a utilizar en estos casos, la dosis en equinos publicada tiene un rango de 0.25 a 1 mg/kg IM o IV, pero se carece de los estudios farmacocinéticos para grandes especies.

Recibido: 2016-02-10
Aceptado: 2016-04-12
Publicado: 2016-07-01

Información y declaraciones adicionales
en la página 12

© Derechos de autor:
Ana Cristina Santoyo Huerta *et al.* 2016

acceso abierto



Distribuido bajo una Licencia Creative Commons
Atribución 4.0 Internacional (CC-BY 4.0)

Sin embargo, en la literatura reportan que no es aconsejable administrarla vía oral (PO) porque actúa lentamente, y sólo los animales monogástricos la absorben bien. La DPM por vía intravenosa llega a ocasionar excitación paradójica, principalmente cuando se administra rápido. Por esta razón, la decisión fue suministrarla vía oral, y fue un acierto en la recuperación del paciente.

Palabras clave: Efectos secundarios extrapiramidales, neurolépticos, caballos, flufenazina, difenhidramina.

Abstract

Case description. Fluphenazine decanoate (DF) is an antipsychotic drug used in human medicine and it has been used as an anxiolytic for horses. It is a long-acting formulation demonstrated extrapyramidal side effects (EPS) in both species. This case documents a seven year-old warmblood horse with extrapyramidal side effects, which may be associated with fluphenazine administration. A one-time dose 75 mg was administered intramuscularly (IM), intended to control aggression.

Clinical findings. Eight hours post administration, the equine exhibited progressive aberrant behaviors. These included increased aggression, physical activity depression, sitting dog physical position, head rolling, floor scratching, walking in circles, profuse sweating and loss of appetite.

Treatment and outcome: An intravenous jugular catheter was placed and fluid therapy administered (Hartmann solution, PISA ®) with a flow rate of 3-4 L/h for 20 hours (total volume 60 L). Diphenhydramine (DPM) administered as an initial loading dose by oral administration (PO) of 600 mg, followed by 300 mg every four hours for 12 hours. Xylazine/acepromazine was administered intravenously (IV) (total doses: 150 mg/ 5 mg) for an episode of excitement, and just xylazine (150-100 mg) in three subsequent episodes but the patient was refractory to the effect. The horse continued to exhibit the aberrant behaviors until were gradually declining due to the continuous administration of diphenhydramine. The horse recovered clinically twenty-nine hours after the fluphenazine administration.

Clinical relevance. It is important to be careful with the use of fluphenazine as long-term tranquilizer; it can produce EPS even with recommended doses. Also, it is necessary to know the mechanism of action of fluphenazine to establish the correct therapy when the EPS occur. Diphenhydramine is the first choice to take in these cases, published equine dosage range is 0.25 to 1 mg/kg IM or IV, but there are limited pharmacokinetic studies about this drug in the large animal medicine. However, literature reports the effect of diphenhydramine by administration route PO administration delays onset, moderates the peak effect and only absorbed well in monogastric animals. An IV bolus diphenhydramine injection can cause paradoxical excitation, more profound with rapid administration. For this reason the decision was to use the oral administration, and it was a success in patient recovery.

Keywords: extrapyramidal signs, neuroleptics, horses, fluphenazine, diphenhydramine.

Caballo con efectos secundarios extrapiramidales por la administración de decanoato de flufenazina

Descripción del caso

Se trata de un caballo de raza Warmblood, pelaje retinto, macho, castrado, de siete años de edad, 600 kg de peso, función zootécnica de adiestramiento y con historia de temperamento muy difícil. Se le diagnosticó una claudicación del miembro posterior derecho a causa de una lesión en el tendón flexor digital superficial. El caballo tenía historia de mala conducta descrita por su entrenador y el propietario acudió al médico veterinario para utilizar algún tratamiento que facilitara su manejo. Por tal motivo se le administraron 75 mg (0.125mg/kg) de decanoato de flufenazina vía IM como tranquilizante de larga duración.

Hallazgos clínicos e interpretación

A las ocho horas posteriores a la inyección del DF, se reportó que el caballo estaba muy inquieto y con signología de cólico. Durante el examen físico el equino sudaba profusamente, tenía episodios de excitación y depresión, las orejas hacia atrás, la expresión facial de angustia y realizaba movimientos bruscos como el levantarse de manos súbitamente. Además, presentó una frecuencia cardíaca de 32 latidos/min, una frecuencia respiratoria de 20 respiraciones/min, una temperatura de 38 °C, un tiempo de llenado capilar de dos segundos, las membranas mucosas rosadas y húmedas, y sonidos intestinales de ambos lados ligeramente disminuidos.

Tratamiento y evolución

Como tratamiento inicial se optó por manejar la signología como un problema gastrointestinal, se le colocó una sonda y se le hizo un lavado gástrico; tenía el estómago vacío, entonces se le administraron 4 L de aceite mineral (Super Mineral Oil®, Gateway Products Inc.), y 25 L de agua en el transcurso de cinco horas, a través de la sonda nasogástrica. Además, se suministraron 600 mg (1 mg/kg) de difenhidramina (DPM) solución oral de uso humano (Benadryl, pfizer ®) como antídoto para una posible presentación de EPS debido a la flufenazina y su potente acción como bloqueador dopaminérgico a nivel central.

A las catorce horas después de administrar el DF, el animal continuaba con sudoración, episodios de depresión, se rehusaba a moverse, presentaba temores musculares y, por momentos, se levantaba de manos y comenzaba a balancear la cabeza constantemente. Dos horas más tarde y dentro de su caballeriza, el caballo mostraba el siguiente patrón de comportamiento, de acuerdo con el orden de aparición: 1) balanceaba la cabeza durante seis minutos ([video 1](#)), 2) giraba alrededor de la caballeriza durante tres minutos ([video 2](#)) y 3) durante once minutos se deprimía y se le dificultaba moverse ([video 3](#)).

Debido a este inusual cuadro clínico, se decidió continuar con el tratamiento para EPS, se le administraron 300 mg (0.5 mg/kg) de DPM oral y se le retiró la sonda nasogástrica.



Video 1. Signos clínicos a las 15 h post-administración de la flufenazina: el caballo balancea la cabeza de forma repetida, perdió el apetito y muestra desinterés por el medio ambiente. Para reproducir el video, descargar el PDF y abrirlo con [Adobe Reader®](#) y [Flash Player®](#).



Video 2. Signos clínicos a las 18 h después de la administración de la flufenazina: el caballo realiza giros repetitivos dentro de la caballeriza. Para reproducir el video, descargar el PDF y abrirlo con [Adobe Reader®](#) y [Flash Player®](#).



Video 3. Signos clínicos a las 14 h después de la administración de la flufenazina: el caballo comenzaba con los primeros episodios repetitivos de balanceo de cabeza. Para reproducir el video, descargar el PDF y abrirlo con [Adobe Reader®](#) y [Flash Player®](#).

La flufenazina tiene gran afinidad por los receptores de dopamina D2, actúa como antagonista dopaminérgico, bloquea los receptores D2 postsinápticos y los autorreceptores D2 presinápticos, y como resultado decrece la actividad y la síntesis de dopamina (DA) (Robinson *et al.* 2009). Alrededor del 70 % de la DA cerebral se encuentra en el cuerpo estriado, el cual forma parte del sistema extrapiramidal, por esta razón, las deficiencias de DA en esta región, producidas por fármacos, generan los llamados efectos extrapiramidales secundarios (EPS) que se caracterizan principalmente por la alteración tanto de los movimientos corporales como del tono muscular (Micheli, 2006).

A las diecinueve horas después de haber sido inyectado con el DR, los signos anteriores continuaron y el caballo comenzó a rascar el piso compulsivamente. Se intentó colocar la sonda nasogástrica de nuevo, pero se arrinconaba hasta quedar sentado como perro y permanecía en esta posición por más de cinco minutos.

Debido a la dificultad para que el caballo se incorporara, se decidió tranquilizarlo con 150 mg iv de xilacina (AnaSed, Laboratorio Lloyd ®) y 5 mg iv de acepromacina (Calmivet, Laboratorio Vetoquinol ®). Después, se le cateterizó la vena yugular para tener una vía permeable y se le aplicaron iv soluciones electrolíticas cristaloides (solución de Hartmann, Laboratorio PISA®) para prevenir la deshidratación.

Los líquidos se suministraron vía intravenosa a una velocidad de 3-4 L/h durante 20 horas, y una hora después de la sedación, el equino comenzó a inquietarse y su manipulación fomentaba los episodios de excitación, por lo que se le administraron 150 mg de xilacina iv, 4 L de aceite mineral y 300 mg de DPM vía sonda nasogástrica. A las dos horas y media comenzó a excitarse de nuevo, por lo que se le inyectaron 200 mg más de xilacina iv, pero no se obtuvo ningún resultado.

La primera regla para el tratamiento de casos de EPS es que el veterinario sea precavido, pues a menudo los pacientes son refractarios a los tranquilizantes convencionales como la xilacina, la acepromacina y la romifidina, o pueden tener un efecto variable o transitorio (Baird, 2011).

Después de tres horas y media, el caballo tuvo el último episodio de comportamiento anormal, se le administró otra dosis oral de 300 mg de DPM y cuatro horas después una última dosis. Finalmente, el caballo comenzó a comer pastura y a beber agua por sí solo después de 29 h de haber recibido el decanoato de flufenazina.

Discusión

La dosis de DF en caballos es de 0.05 a 0.08 mg/kg IM cada dos semanas (Baird *et al.* 2006). Las dosis administradas a caballos que han mostrado EPS van desde los 25 mg hasta los 125 mg totales. Los EPS usualmente se observan entre 24 y 36 horas después de la administración de DF, pero se han reportado casos entre las 14 y 72 horas. En este caso, los EPS se observaron a partir de las 8 h después de haber administrado el antipsicótico, ya que este equino recibió una sobredosis de 0.125 mg/kg por error en el cálculo de la dosis necesaria para alcanzar el efecto terapéutico en este paciente.

En medicina humana, la administración del DF a dosis mínima es igual de efectiva y con mayor rango de seguridad para evitar los EPS, ya que este medicamento tiene un muy estrecho rango terapéutico (Hales, 1996). Sin embargo, el riesgo siempre está presente debido a que la respuesta individual al tratamiento es muy variable (Robinson *et al.* 2009; Baird, 2011).

Es sorprendente que en los caballos ocurran EPS severos después de la administración de cantidades dentro de las dosis estándar (25 a 50 mg) utilizadas en humanos adultos. Asimismo, si se toma en cuenta la gran diferencia de peso corporal entre ambas especies, se creería que los caballos pueden ser más susceptibles a los EPS inducidos por flufenazina ya que podrían tener un sistema extrapiramidal más extenso que el de los humanos (Velasco-Martín, 1988). Los investigadores también señalan que en caballos ocurre una rápida absorción y distribución del fármaco desde el sitio de inyección, esto explica la aparición de EPS severos administrando dosis relativamente bajas, así como la rápida resolución de los signos (Brewer *et al.* 1990).

El DF es de carácter lipofílico se acumula en el punto de inyección intramuscular, se difunde gradualmente a los ganglios linfáticos y el tejido circundante; el vehículo oleoso es lentamente hidrolizado por esterases y también tiene un alto grado de unión a proteínas plasmáticas. Se acumula en órganos de alto suministro sanguíneo como el cerebro, pulmón y bazo, y en el cerebro alcanza concentraciones de 10 a 27 veces más altas que las plasmáticas según un estudio realizado en ratas de laboratorio. También puede entrar a la circulación fetal y a la leche materna (Micheli, 2006; Velasco-Martín, 1988).

La benzotropina y difenhidramina (DPM) son medicamentos de acción central anticolinérgicos que restauran un adecuado balance de dopamina-acetilcolina y pueden ser utilizados como tratamiento (Baird, 2011). La DPM es el fármaco más utilizado para controlar los EPS en caballos y tiene una vida media corta (13.5 ± 4.2 h)

(Brewer *et al.* 1990). La dosis varía según la literatura, Evans (1996) publicó dosis de 0.25 a 1 mg/kg para el tratamiento de anafilaxia, mientras que Bashier (2009) reportó dosis de 1-1.5 mg/kg iv lento/12-24 h, (Robinson *et al.* 2009; Evans, 1996) y Baird (2011) dijo que la dosis tiene un rango de 0.67 a 1.0 mg/kg iv lento, y si no hay respuesta, se recomienda administrar una segunda dosis después de 15 min. Sin embargo, si de nuevo no existe una respuesta favorable, se debe administrar mesilato de benzotropina (0.018 mg/kg iv q 12 h o 0.04 mg/kg po q 12 h) de 7 a 10 días para prevenir la recurrencia. (Baird *et al.* 2006; Baird *et al.* 2011).

La benzotropina es un compuesto sintético que contiene la porción tropina de la atropina y la porción benzohidril de DPM. En teoría, el mesilato de benzotropina tiene más efectos anticolinérgicos que la DPM (Baird *et al.* 2011). En algunos casos, ninguno de estos fármacos es efectivo, por lo que una terapia de apoyo hipnótica puede considerarse necesaria. El pentobarbital o fenobarbital iv puede ser útil en el manejo de la conducta maniaca de los caballos. Los bolos intravenosos o la infusión continua de pentobarbital sódico (dosis de 2.6 a 5.5 mg/kg iv) proveen una sedación rápida (Baird *et al.* 2011).

En caballos, el fenobarbital tiene una vida media de 19 h, por lo que para alcanzar una concentración sérica terapéutica de fenobarbital con prontitud, se recomienda una dosis inicial de 12 mg/kg iv administrada en un litro de solución durante 20 o 30 min para evitar una fuerte sedación e hipnosis; para mantener una concentración media de 20 µg/ml se aplicarán 12 mg/kg po/sid. El inicio de acción del fenobarbital después de la dosificación iv es de aproximadamente 15-30 min en caballos. El fármaco se absorbe bien por vía oral, pero su tasa de absorción por esa vía es muy variable. El tiempo de la concentración máxima sérica en los caballos después de una dosis única vía oral (5.5 mg/kg) varió de 0.5 a 24 horas (Kauffman *et al.* 1989; Baird *et al.* 2011).

El pentobarbital induce sedación en 0.5 a 1 min después de la administración iv y, en especial, es útil para proveer sedación en el intervalo entre la administración de fenobarbital y el inicio de acción (Kauffman *et al.* 1989; Baird *et al.* 2011). Con el uso de barbitúricos, es necesario monitorear los niveles séricos de fenobarbital por un periodo de 5 a 10 días para mantener el rango terapéutico recomendado de 20 a 40 µg/ml y, al obtener una mejoría del estado mental y del comportamiento del caballo, la aplicación del fármaco puede reducirse gradualmente (Baird *et al.* 2011).

Los fármacos antipsicóticos también se denominan tranquilizantes mayores o neurolepticos. El término neuroleptico hace referencia a los efectos secundarios extrapiramidales (Lubin-Paredes, 2007). Los antipsicóticos pueden dividirse en típicos y atípicos, el término "típico" implica mayor incidencia a EPS y el término "atípico" implica menor riesgo de EPS, pero mayor efecto sobre otros signos negativos (sedación e hipotensión). Entre los típicos, distinguimos a los agentes de alta y baja potencia y esta característica predice los efectos secundarios (Hales *et al.* 1996; Alarcón *et al.* 2005).

La flufenazina es un antipsicótico típico de alta potencia del grupo de las fenotiacinas (Baird *et al.* 2001). Las formulaciones intramusculares de depósito como el decanoato y enantato de flufenazina se han usado en medicina veterinaria por su leve efecto sedativo de larga duración que puede alcanzar más de 30 días. (Kauffman *et al.* 1989; Brewer *et al.* 1990; Baird *et al.* 2011).

Cuadro 1. Efectos extrapiramidales secundarios que se pueden presentar en caballos y una relación con la nomenclatura utilizada para clasificar los trastornos de movimiento en humanos.

Efectos secundarios del decanoato de flufenazina en caballos	Nomenclatura en humanos
Episodios de depresión severa, somnolencia, respuesta de amenaza ausente, reacios a caminar, andar hipermétrico y temblores musculares	Parkinsonismo e hipocinesia
Episodios de flexión repetitiva del cuello, balanceo de lado a lado de cabeza y cuello, rascar el piso, movimientos masticatorios, se muerden los flancos, movimientos extremadamente frenéticos, repetitivos, compulsivos y maniacos.	Acatisia
Posturas anormales	Distonia

Existen neuronas dopaminérgicas largas en la *substantia nigra* compacta (SNc) y se proyectan a todo el cuerpo estriado. La DA modula la actividad de las conexiones corticales excitadoras sobre las células del cuerpo estriado (Micheli, 2006). Los antipsicóticos logran un antagonismo dopaminérgico en las vías dopaminérgicas mesolímbico cortical, nigroestriada y tuberoinfundibular. El bloqueo dopaminérgico en la vía mesolímbica cortical es eficaz para la esquizofrenia en humanos, en la vía nigroestriada produce EPS similares a la signología de la enfermedad de Parkinson y el bloqueo de la vía tuberoinfundibular (pituitaria e hipotálamo) da lugar a hiperprolactinemia (Hales *et al.* 1996). La administración de los antipsicóticos en animales produce indiferencia a la mayoría de los estímulos, aunque responden activamente a los estímulos nocivos o dolorosos (Robinson *et al.* 2009). En medicina humana, se utilizan diferentes términos para describir los síntomas de un paciente con EPS y algunos de estos términos pueden ser transpolados a la medicina veterinaria (cuadro 1).

Para entender cómo se producen estos efectos adversos asociados a la administración de flufenazina, es importante conocer las estructuras y el funcionamiento del sistema motor extrapiramidal (Robinson *et al.* 2009). La actividad motora está controlada intrincadamente por la interacción de la corteza cerebral, cerebelo y ganglios basales. Estas regiones influyen sobre las motoneuronas bajas, ya sea de manera directa a través del sistema piramidal, o indirecta a través del sistema extrapiramidal. Los componentes del sistema extrapiramidal son los ganglios basales y los núcleos subcorticales (Gilman *et al.* 1994). Los ganglios basales están constituidos por el núcleo caudado, el putamen, el globo pálido, la sustancia negra y el núcleo subtalámico. El cuerpo estriado lo conforman el núcleo caudado y el putamen (Guyton, 2001; Micheli, 2006).

El cuerpo estriado es la puerta de entrada del circuito motor con aferencias glutamatérgicas provenientes de la corteza cerebral, moduladas por las proyecciones dopaminérgicas, mientras que el globo pálido interno (GPI) y la sustancia negra reticulada (SNr) son los núcleos de salida, cuyas proyecciones, a través del tálamo, alcanzan la corteza cerebral y retroalimentan el circuito y los núcleos troncoencefálicos (Gilman *et al.* 1994; Delong *et al.* 2007). El circuito motor se organiza en función de los circuitos motores: directo e indirecto. El circuito directo es monosináptico y se proyecta a la región sensitivomotora del GPI y la SNr. Tiene su origen en neuronas gabaérgicas espinosas medias de acción inhibitoria, que coexpresan neuropéptidos: sustancia P (Sp), dinorfina (DIN) y receptores dopaminérgicos D1 (Micheli, 2006).

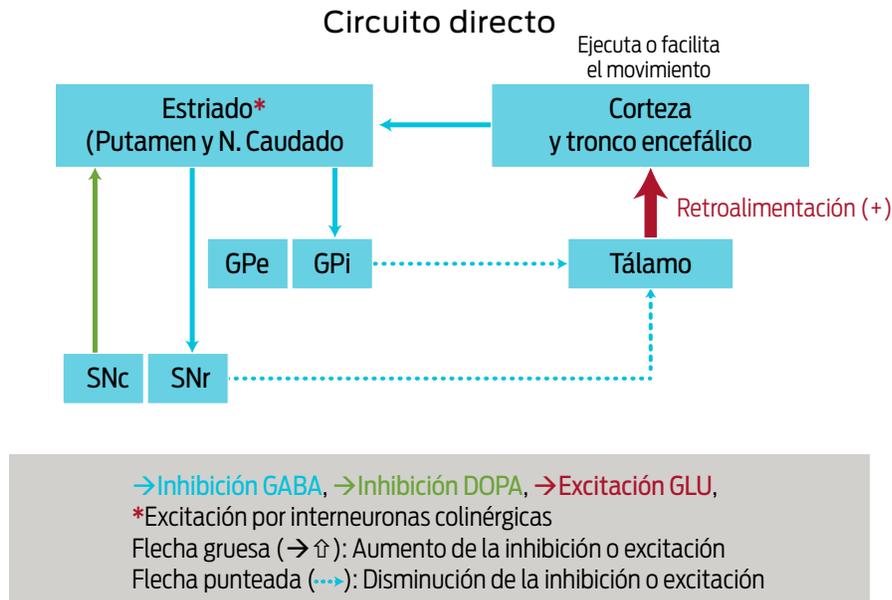


Figura 1. Circuito motor directo. GPe = globo pálido externo, GPi =globo pálido interno, SNC = sustancia negra compacta, SNr = sustancia negra reticulada. Las flechas azules indican conexiones inhibitorias gabaérgicas, las flechas verdes, conexiones inhibitorias dopaminérgicas y las flechas rojas, conexiones excitatorias glutamatérgicas. El estriado inicialmente inhibe las poblaciones neuronales del GPi y SNr, que facilita el movimiento.

La activación de la vía corticoestriatal produce, a partir del circuito directo, una inhibición gabaérgica de las neuronas del GPi y la SNr, que a su vez desinhibarán sus núcleos talámicos diana y así facilitarán la proyección talámica a las áreas motoras corticales. El efecto neto es una retroalimentación positiva de los movimientos iniciados en la corteza (figura 1) —circuito ejecutor o facilitador de movimiento (Micheli, 2006).

El circuito motor indirecto es polisináptico, parte de neuronas estriatales gabaérgicas que coexpresan encefalina (ENC) y receptores dopaminérgicos D2. Se proyecta al globo pálido externo (GPe), el cual a su vez, envía eferencias gabaérgicas a la región sensitivomotora del núcleo subtalámico (NST). El NST se proyecta al GPi y la SNr para lo cual emplea glutamato (GLU) como neurotransmisor y por lo tanto excita a los núcleos de salida. Desde el GPi y la SNr existen eferencias gabaérgicas sobre el tálamo.

Las eferencias talamocorticales glutamatérgicas se proyectan sobre las áreas sensitivomotoras corticales y cierran el circuito, y desde los núcleos troncoencefálicos se envían proyecciones descendentes al asta anterior de la médula espinal (Micheli, 2006). En las neuronas gabaencefálicas del circuito indirecto, la estimulación corticoestriatal produce una inhibición del GPe que, a través del NST, excita el GPi y la SNr, con lo que aumentan sus eferencias inhibitorias sobre el tálamo y el tronco del encéfalo y disminuyen así las proyecciones excitadoras talamocorticales. El efecto neto supone una retroalimentación negativa de los movimientos, que funcionalmente podría interpretarse como una inhibición de las contracciones musculares inadecuadas al movimiento que se realiza o como una señal de detención del movimiento (figura 2) (Micheli, 2006). Por lo tanto, el equilibrio entre los dos circuitos está regulado por diferentes acciones de la dopamina sobre las

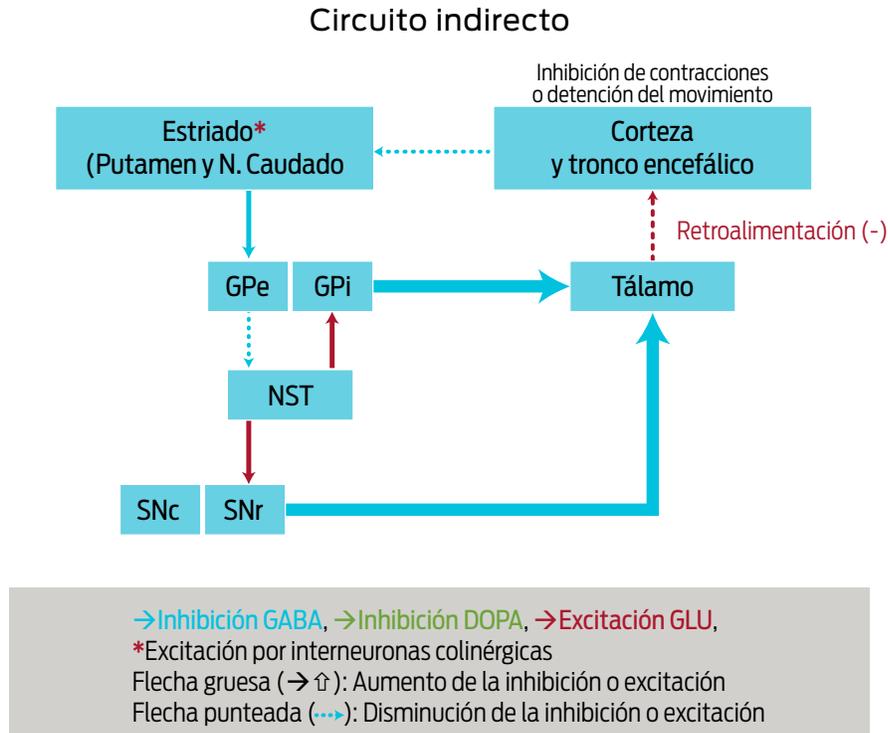


Figura 2. Circuito motor indirecto. GPe = globo pálido externo, GPI = globo pálido interno, SNC = sustancia negra compacta, SNr = sustancia negra reticulada. Las flechas azules indican conexiones inhibitorias gabaérgicas, las flechas verdes, conexiones inhibitorias dopaminérgicas y las flechas rojas, conexiones excitatorias glutamatérgicas. Este circuito en general desinhibe las neuronas del GPI y SNr produciendo la inhibición del movimiento en curso.

neuronas estriadas, equilibrio que permite la ejecución precisa de un determinado movimiento (DeLong *et al.* 2007).

Cuando un antipsicótico bloquea los receptores dopaminérgicos D2 en el sistema extrapiramidal, se observa la siguiente secuencia de eventos: 1) disminuye la inhibición que la vía nigroestriatal ejerce sobre las neuronas gabaencefalínérgicas y aumenta su actividad, esto por el bloqueo de los receptores dopaminérgicos de las neuronas gabaencefalínérgicas (Micheli, 2006), 2) sobreinhibe el GPe, 3) desinhibe el del NST, lo que aumenta su actividad, 4) aumenta la actividad del NST, hiperexcita al GPI y la SNr (DeLong *et al.* 2007).

La disminución dopaminérgica actúa en sentido opuesto sobre las neuronas estriales GABA-Sp-DIN de la vía directa, por lo que: 1) disminuye la excitación de las neuronas estriales GABA-Sp-DIN ejercida por la vía nigroestriatal; esto conduce a un descenso de la inhibición gabaérgica que estas neuronas ejercen sobre el GPI y la SNr, 2) aumenta la actividad de GPI y SNr, que se suma a la obtenida en la vía indirecta, 3) hiperactividad neuronal de GPI y SNr, 4) se inhiben en exceso las dianas talámicas y troncoencefálicas, 5) disminuye la excitación talamocortical relacionada con la hipocinesia de los signos extrapiramidales (Micheli, 2006). Por esta razón, hay un desequilibrio de neurotransmisores después de la administración de flufenazina, ya que el neurotransmisor acetilcolina se vuelve dominante y este desequilibrio afecta el movimiento (Guyton, 2001) (figura 3).

El pronóstico de los pacientes que desarrollan efectos secundarios extrapiramidales por la administración de DF tiende a ser bueno, la recuperación es típicamente completa y en todos los casos se recomienda referir a un hospital. Hay

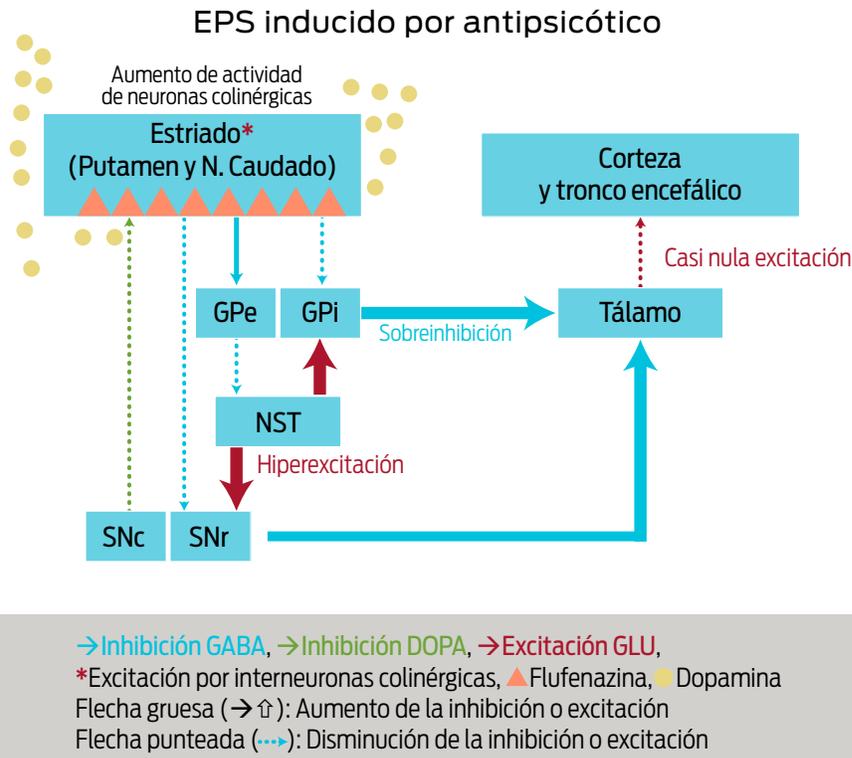


Figura 3. Estado patológico del circuito motor inducido por flufenazina. GPe = globo pálido externo, GPi = globo pálido interno, SNC = sustancia negra compacta, SNr = sustancia negra reticulada. Las flechas azules indican conexiones inhibitorias (gabaérgicas), las flechas verdes, conexiones inhibitorias dopaminérgicas y las flechas rojas, conexiones excitatorias glutamatérgicas. La flufenazina ocupa los receptores de dopamina, lo que aumenta la actividad en la vía indirecta, disminuye la actividad en la vía directa e hiperexcita el GPi y la SNr, por lo que también disminuye la actividad talamocortical.

reportes de caballos en los que se practicó la eutanasia a causa de la severidad de las anomalías en su comportamiento y la falta de respuesta al tratamiento (Baird *et al.* 2011).

Es indispensable tener cuidado con el uso de los antipsicóticos y conocer a fondo su mecanismo de acción para establecer la terapia necesaria al enfrentar un caso de EPS, ya que el cuadro clínico puede confundirse fácilmente con cólico y tratarse erróneamente. Es importante saber que no sólo los antipsicóticos pueden producir estos EPS, hay infinidad de fármacos antagonistas dopaminérgicos que atraviesan la barrera hematoencefálica con capacidad para producir EPS, un ejemplo es la metoclopramida, que es usada como procinético en equinos (Toro-Gómez *et al.* 2010).

La Federación Ecuéstere Internacional (FEI) incluye la flufenazina dentro de la lista de sustancias prohibidas en caballos atletas. La flufenazina en plasma se detecta mediante el método de cromatografía de líquidos. El límite más bajo de cuantificación y detección en el plasma caballar es de 0.1 ng/ml. La Federación Ecuéstere de Estados Unidos (USEF, por sus siglas en inglés) advierte que las formulaciones de deposición prolongada se pueden seguir detectando en sangre por largos periodos de tiempo, por ello recomienda esperar 90 días antes de cualquier competición, y evitar así que los resultados sean positivos a esta droga (Baird *et al.* 2011).

En este caso clínico, se prefirió usar la difenhidramina vía oral ya que por vía intravenosa podrían manifestarse signos de estimulación nerviosa y trastornos

cardiovasculares. En equinos, se prefiere su aplicación por vía intramuscular, pero algunos autores recomiendan la vía oral en caso de alergias y anafilaxia. Con el suministro oral, los efectos farmacológicos aparecen de 20 a 45 minutos después de su ingestión (Lizárraga-Madrigal *et al.* 1998).

En equinos, hacen falta estudios relacionados con el decanoato de flufenazina y la difenhidramina, además, en la literatura no está descrita una dosis específica vía oral en el caso de la DPM. En cuanto al DF, es necesario monitorear al paciente para determinar una dosis que sea segura y efectiva (Baird *et al.* 2011). También es importante tomar en cuenta los estudios ya realizados en humanos, por ejemplo, se sabe que la vida media del DF se incrementa después de múltiples inyecciones, de manera que se alcanzan concentraciones séricas en equilibrio después de más o menos 10 semanas en cinco intervalos, pero los efectos secundarios pueden tardar meses en remitir (Hales *et al.* 1996; Baird *et al.* 2006). En humanos, también se ha demostrado que la asimilación del DF difiere según el sexo del paciente y la dosificación: las mujeres necesitan dosis más bajas a intervalos más largos (Baird *et al.* 2011). En caballos no se tiene información al respecto.

Financiamiento

El financiamiento de este caso clínico fue cubierto por los propietarios del paciente.

Agradecimientos

Los autores agradecen a el MVZ Roberto Juárez Cervantes por su apoyo a lo largo de la presentación del caso clínico.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Contribución de los autores

ACSH: Redactó el artículo y participó en la administración del tratamiento del caballo.
MMD: Médico veterinario responsable de manejar el tratamiento de este caso clínico y de revisar la redacción del manuscrito.

Referencias

- 1) Lubin-Paredes E. 2007. *Frecuencia de Dicinesia Tardía en una Muestra de Pacientes Tratados con Antipsicóticos* [tesis de maestría]. Distrito Federal, México: Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.
- 2) Hales RE, Yudofsky H. 1996. *Fundamentos de Psiquiatría Clínica*. 2a ed. Barcelona, España: Ancora.
- 3) Alarcón R, Mazzoti G, Nicolini H. 2005. *Psiquiatría*. 2a ed. Distrito Federal, México: Manual Moderno.
- 4) Baird JD, Maylin GA. 2011. Adverse side effects in horses following the administration of fluphenazine decanoate. *Proceedings of the AAEP's 57th Annual Convention, Nov 18-22*. San Antonio, Texas, EUA.
- 5) Bashier M. 2009. Fluphenazine toxicosis. En: *Current Therapy in Equine Medicine* 6. 6a ed. St. Louis, Missouri, EUA: Saunders Elsevier.

- 6) Brewer BD, Hines MT, *et al.* 1990. Fluphenazine induced Parkinson-like syndrome in a horse. *Equine Veterinary Journal*, 22(2):136-137.
- 7) Kauffman VG, Soma L, *et al.* 1989. Extrapiramidal side effects caused by fluphenazine decanoate in a horse. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 195(8):1128-1130.
- 8) Robinson NE, Sprayberry KA, *et al.* 2009. *Current Therapy in Equine Medicine* 6. 6a ed. St. Louis, Missouri, EUA: Saunders Elsevier.
- 9) Micheli F. 2006. *Enfermedad de Parkinson y Trastornos Relacionados*. 2a ed. Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana.
- 10) Gilman S, Winans NS. 1994. *Principios de Neuroanatomía y Neurofisiología Clínicas de Manter y Gatz*. 3a ed. México: Manual Moderno.
- 11) Guyton A. 2001: *Tratado de Fisiología Médica*. 10a ed. DF, México: McGraw Hill/Interamericana.
- 12) Toro-Gómez J, Yepes-Sanz M. 2010: *Neurología*. 2a ed. Colombia: Manual Moderno.
- 13) Velasco-Martín A, Alvarez-González FJ. 1988. *Compendio de Psiconeurofarmacología*. Madrid: Díaz de Santos.
- 14) Baird JD, Arroyo LG *et al.* 2006. Adverse extrapyramidal effects in four horses given fluphenazine decanoate. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229(1):104-110.
- 15) Lizárraga-Madrigal I, Sumano-López H. 1998. Farmacología clínica de los anti-histamínicos en medicina veterinaria. *Veterinaria México*, 29(4):369-383.
- 16) Evans A, 1996. Hypersensitivity Reactions. En: *Large Animal Internal Medicine*. 2a ed. St. Louis, EUA: Mosby.
- 17) DeLong MR, Wichmann MDT. 2007. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *JAMA Neurology*, 64(1):20-24. DOI:10.1001/archneur.64.1.20.