

Alfa casozepina; una alternativa natural para el manejo de miedo y ansiedad en perros y gatos

PALABRAS CLAVE > fobia > tratamiento > alfa casozepina > GABA > neurotransmisor > inhibición

M en C MVZ Angel Jiménez García de León

Gerente de Producto y Técnico de Pequeñas Especies
Vetoquinol de México, SA de CV

angel.jimenez@vetoquinol.com

Resumen

Los cambios de comportamiento relacionados al miedo y la ansiedad, incluyendo compulsiones y fobias, entre otros, son poco comprendidos en la actualidad por los tutores de mascotas. El miedo es una respuesta emocional que se produce como consecuencia de un peligro real o percibido como tal y es una respuesta normal, adaptativa y proporcional al estímulo.^{1,2}

El miedo se manifiesta a través de respuestas fisiológicas como taquicardia, hipersalivación y junto con respuestas conductuales asociadas a la defensa o huida.³ Por otro lado, una fobia es una respuesta de miedo intensa y desproporcionada en relación a los que se esperaría por el grado de amenaza que representa el estímulo.⁴

Una de las fobias más frecuentes en la actualidad, por ejemplo, es al ruido, la cual es un problema común que por lo general no es remitido para su tratamiento por parte de un especialista y es posible que solo los casos más graves en los que el animal presente signos como una conducta destructiva o autolesiones, los tutores no perciben la situación como un problema real. No obstante, es posible que durante ciertas estacionalidades del año algunos tutores de mascotas busquen ayuda de manera puntual, como navidades o fiestas locales.⁵

Los animales de forma innata tienen miedo a ciertos estímulos. Generalmente, los animales aprenden que un elemento ambiental es peligroso mediante un mecanismo de condicionamiento clásico (Figura 1).⁶

Dentro del tratamiento o manejo para este tipo de situaciones, es conseguir atenuar esa respuesta al miedo sobre el estímulo que lo provoca, llegando a que el perro se habitúe al mismo; identificando en primera instancia el estímulo desencadenante y mediante técnicas de modificación de la conducta que encamina a reducir progresivamente la distancia de seguridad que el animal guarda frente a tales estímulos haciendo que finalmente los tolere y que se habitúe a su presencia.⁶

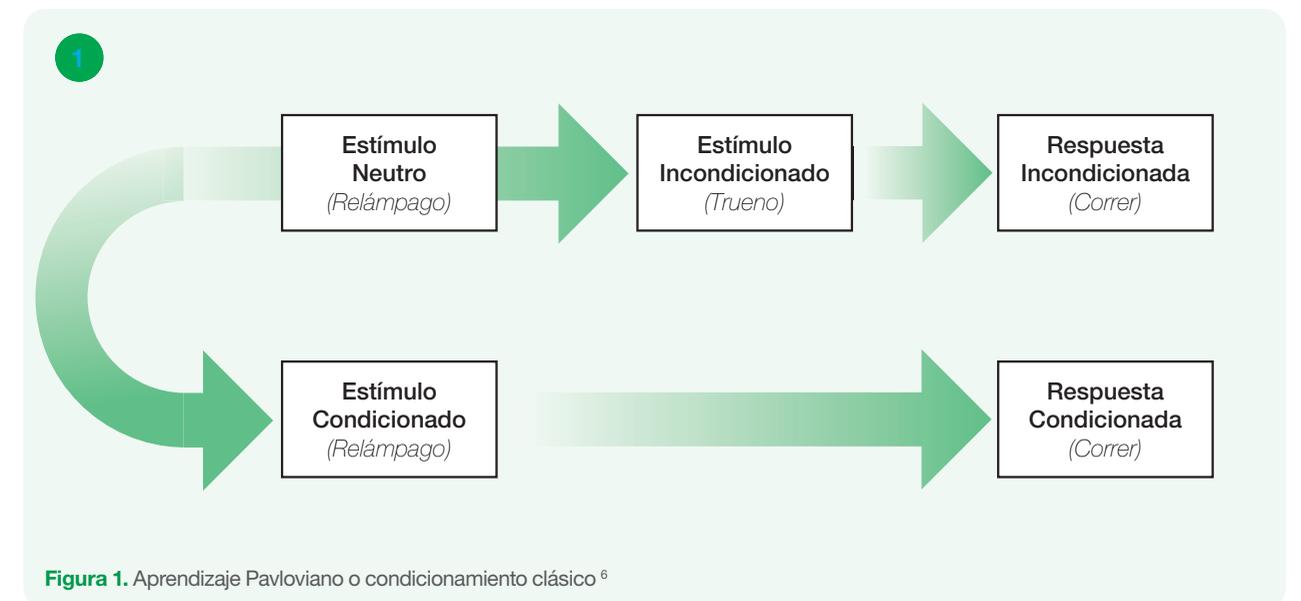
Durante este manejo, existen algunas alternativas farmacológicas que previamente deberán contar con la valoración del especialista y seguir un esquema de administración los cuales deberán contar con un monitoreo cercano.

La alfa casozepina.

Los primeros estudios sobre el efecto ansiolítico de la leche datan de los años 30's, los cuales se basaron en observaciones de que al momento de beber leche previo a acostarse, permitía conciliar mejor el sueño; y esto se manifestaba más evidente en bebés. Posteriormente se observó que el efecto ansiolítico se debía a la actividad enzimática de la tripsina al momento de la digestión; de esta manera, se determinó que en adultos la leche no ejercía un efecto tranquilizador, dado que la tripsina no es la única enzima responsable de la digestión de la leche y de esta manera, no se provocaba la liberación suficiente de la alfa casozepina.

La alfa casozepina, es un decapeptido que presenta una afinidad selectiva por el sitio de unión de las benzodiazepinas en los receptores GABA de tipo A en el cerebro y que esta aumenta la actividad de Ácido Gamma aminobutírico (GABA), el cual es un neurotransmisor con efectos inhibidores.

Este biopéptido activo se obtiene a partir de la caseína bovina mediante un proceso de hidrólisis triptica y está reportado que tiene un efecto ansiolítico similar a las benzodiazepinas sin los efectos secundarios como incoordinación o desinhibición de la agresión^{7, 8}. En gatos, en un estudio clínico ciego aleatorio a través de diferentes prácticas, el tratamiento oral con la alfa casozepina mejoró significativamente la interacción con los humanos comparado con el grupo placebo, incluyendo el miedo a los extraños, contacto con familiares, miedos generales y agresiones relacionadas con el mismo.⁹ ➤



Mecanismo de acción de la alfa casozepina.

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central (SNC) y uno de los más abundantes en mamíferos; se distribuye en diferentes áreas del cerebro y participa en el 40% de las sinapsis de vertebrados adultos. Su síntesis se realiza en el SNC a través de la descarboxilación del ácido glutámico por acción de la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD). El efecto inhibitorio de GABA se ejerce a través de dos tipos de receptores específicos: GABA A (ionotrópicos) y GABA B (metabotrópicos). A pesar de que GABA participa de manera importante regulando diferentes procesos en el SNC, también está involucrado en algunas patologías, por lo que sus receptores son un blanco terapéutico. El buen funcionamiento del SNC depende del equilibrio entre los sistemas de neurotransmisores excitatorio e inhibitorio. El sistema excitatorio está regulado por el glutamato, mientras que el sistema inhibitorio está regulado por GABA a través de las interneuronas, que modulan el nivel excitatorio generado por la liberación de glutamato.

Los estudios en modelos animales indican la presencia de neuronas GABAérgicas en regiones como el hipocampo, el hipotálamo, la corteza prefrontal, el bulbo olfatorio, retina y médula espinal, esta observación fue corroborado también en estudios humanos. Esta amplia expresión de las células GABAérgicas indica que este neurotransmisor inhibitorio está involucrado en muchas funciones en el SNC, por ejemplo, la vía talamocortical, que regula funciones primordiales como el comportamiento, control motor, estado de ánimo, sueño, entre otros.¹⁰

El rol del GABA es inhibir o reducir la actividad neuronal, y juega un papel importante en el comportamiento, la cognición y la respuesta del cuerpo frente al estrés. Las investigaciones sugieren que el GABA ayuda a controlar el miedo y la ansiedad cuando las neuronas se sobreexcitan. El GABA contribuye al control motor, la visión o regula la ansiedad, entre otras funciones corticales.

Receptores ionotrópicos y metabotrópicos

Los receptores ionotrópicos reciben este nombre porque están acoplados a un canal iónico, que cuando se une el ligando a ellos el canal se abre y entra o sale un ion por el canal. En el caso del receptor GABA-A entra cloro (Cl⁻), lo que produce la respuesta inhibitoria. Su efecto es rápido pues solo hay que abrir el canal para producir la acción.

Por lo contrario, los receptores metabotrópicos, como el GABA-B, son receptores más lentos y están acoplados a proteínas G, que, concretamente en el caso de este receptor, conducen a la activación de canales Potasio (K⁺) para la despolarización de la célula.

La alfa casozepina tiene afinidad por los receptores GABA A, particularmente por los receptores de benzodiazepinas; una subcategoría de los receptores GABA A, y aumenta la transmisión GABAérgica generando un efecto ansiolítico.¹¹ Estos no imitan al GABA, sino que aumentan la actividad de este neurotransmisor inhibitorio.

Particularmente mejoran la actividad de unión del GABA a las subunidades α y β del receptor GABA A (Figura 2).¹² Aumentando la frecuencia de apertura del canal de cloruro, lo que permite una mayor entrada del ion cloro a las neuronas favoreciendo la hiperpolarización de su potencial de membrana; la neurona se vuelve menos susceptible a los estímulos activadores (menos excitable) y se produce un estado de inhibición neuronal.¹³ A esto se le conoce como modulación alostérica ya que modifica la disposición tridimensional del receptor, potenciando así el efecto de apertura del canal de Cl⁻ por la acción del GABA.¹⁴

En un estudio se comparó el efecto de la alfa casozepina con el clorhidrato de selegilina en desórdenes de ansiedad en perros.¹⁵ El cual se diseñó un ensayo comparativo, aleatorizado y multicéntrico para comparar los efectos entre la alfa-casozepina a la dosis diaria de 15 mg/kg por vía oral cada 24 h y la molécula de control, el clorhidrato de selegilina a la dosis diaria de 0,5 mg/kg por vía oral cada 24 h.

Se evaluaron desórdenes emocionales bajo la escala EDED¹⁶ lo cual les permitió a los evaluadores medir los comportamientos básicos del perro (comer, beber, acicalamiento, juego, agresión, comportamiento exploratorio) así como signos orgánicos¹⁷. La escala produce un resultado numérico de 9 a 45 puntos, donde los perros normales puntúan entre 9 y 13. Los perros con fobias puntúan entre 14 y 18, y los perros con otros trastornos relacionados con la ansiedad puntúan entre 18 y 30. ▶▶

2

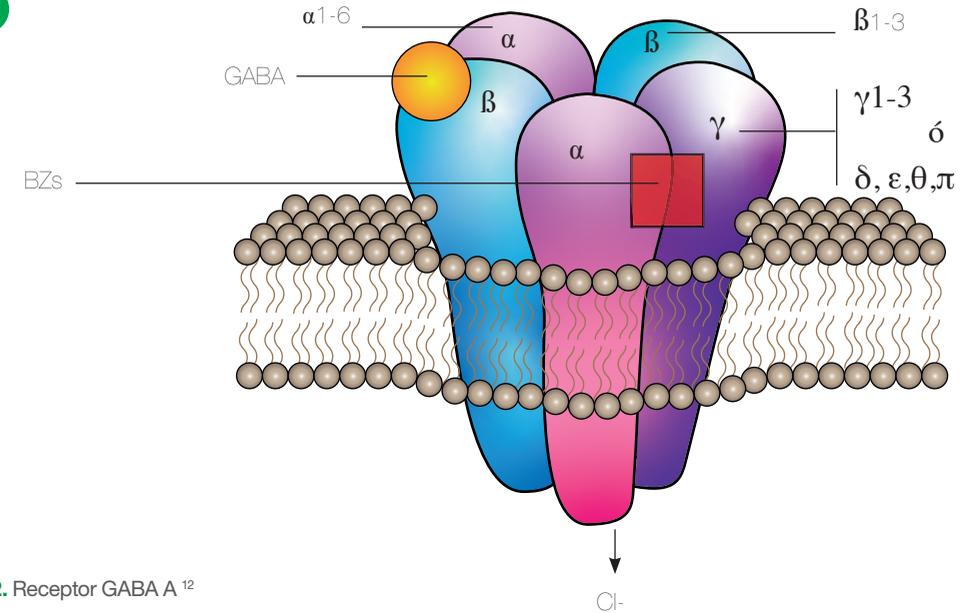


Figura 2. Receptor GABA A¹²

La visita de inclusión (V1) tuvo lugar el día 0 (D0); el seguimiento incluyó 2 llamadas telefónicas (T) en D14 y D42, y 2 revisiones físicas (V) (en D28 y D56).

El éxito se definió por una puntuación EDED menor a 20, seguido de una evaluación por parte del tutor el cual el éxito se midió en una escala obteniendo puntuación 6 o mayor / 10.

Para la puntuación EDED, La prueba X² no mostró diferencias significativas entre el grupo tratado con alfa casozepina y el tratado con selegilina; ambos compuestos mostraron ser efectivos a lo largo del tiempo (entre Visita 1 y Visita 3) y en ambos casos hubo una diferencia significativa en los efectos del tratamiento (Figura 3).

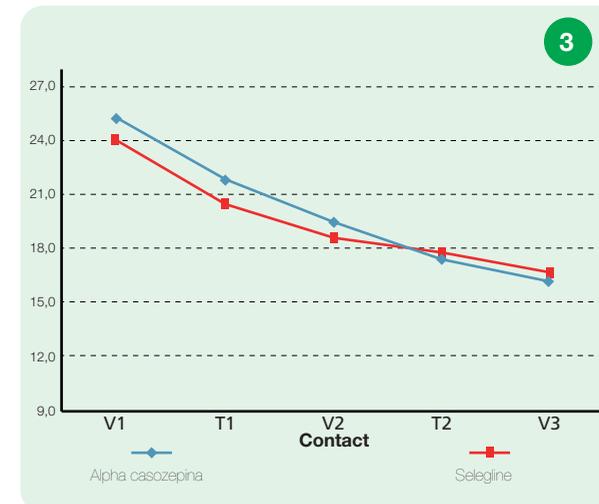


Figura 3. Comparación global EDED de las visitas 1 a la 3 de perros tratados con alfa casozepina y selegilina¹⁶

Para la evaluación realizada por los tutores, ambos compuestos fueron igualmente efectivos comparativa e individualmente; no hubo diferencias significativas entre estos dos productos al D56 (Figura 4).

La Alfa Casozepina, un compuesto de origen natural, demuestra ser efectivo para el manejo del miedo y ansiedad en perros y en gatos, con la ventaja de carecer de efectos secundarios como los que algunos fármacos psicotrópicos pudieran tener. Cabe señalar que la alfa casozepina está indicada para desórdenes de leves a moderados y el manejo de las situaciones desafiantes que generen miedo o ansiedad en los animales deberán tratarse en conjunto con manejos de modificación de comportamiento y enriquecimiento del entorno. ▶▶



Figura 4. Comparación de las evaluaciones de los tutores a lo largo del periodo de estudio considerando fallas y éxitos de cada grupo en tratamiento¹⁶

