



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de

Autor/es

Director/es

Facultad de Veterinaria

Índice

1. RESUMEN	2
2. INTRODUCCIÓN.....	2
3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	5
4. MATERIAL Y METODOS	5
5. RESULTADOS Y DISCUSION.....	6
5.1. EPILEPTOGENESIS: ¿CÓMO SE GENERAN LAS CRISIS EPILÉPTICAS?.....	7
5.2. NEUROINFLAMACIÓN EN LA EPILEPSIA IDIOPÁTICA	9
5.3. EFECTO DE LAS CONDICIONES CLIMÁTICAS	10
5.3.1 INFLUENCIA DE FACTORES CLIMÁTICOS: TEMPERATURA, HUMEDAD Y PRESIÓN ATMOSFÉRICA...10	
5.3.2. INFLUENCIA DE LAS CONDICIONES AMBIENTALES SOBRE LA EFICACIA DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS	12
5.3.3. INTERACCIÓN ENTRE FACTORES GENÉTICOS PREDISPONENTES Y AMBIENTALES EN LA EXACERBACIÓN O CONTROL DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS.	14
5.4. INFLUENCIA DE LOS RITMOS CIRCADIANOS Y EXPOSICIÓN A LA LUZ.....	15
5.5 INFLUENCIA DE CONTAMINANTES	16
5.5.1. CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA.....	16
5.5.2 OTROS CONTAMINANTES	17
5.6. ALIMENTACIÓN, SALUD INTESTINAL Y MICROBIOTA EN LA EPILEPSIA IDIOPÁTICA.....	19
5.6.1. SALUD INTESTINAL, MICROBIOTA Y EJE INTESTINO CEREBRO	19
5.6.2. COMPOSICIÓN DE LA DIETA Y PATRÓN DE ALIMENTACIÓN.....	20
5.7 HABITOS Y ESTILO DE VIDA.....	21
5.5.1.LA RELACIÓN ENTRE ESTRÉS Y EPILEPSIA	22
5.5.2. INFLUENCIA DEL SUEÑO.....	24
5.5.3. INFLUENCIA DE LA ACTIVIDAD FÍSICA.....	25
5.5.4. INFLUENCIA DE LA LUZ	26
6. CONCLUSIÓN	27
7. APRECIACIÓN PERSONAL.....	29
8. BIBLIOGRAFÍA.....	30

1.RESUMEN

La epilepsia idiopática es una condición neurológica frecuente en perros, caracterizada por la presencia de crisis recurrentes sin una causa estructural aparente. Aunque su origen tiene un importante componente genético, este trabajo pone el foco en cómo diversos factores ambientales pueden influir en la aparición, frecuencia e intensidad de las crisis. Entre los elementos estudiados se incluyen el clima (temperatura, presión atmosférica y humedad), la contaminación del aire y el ruido, la exposición a la luz solar, los ritmos circadianos y su impacto sobre la eficacia de los medicamentos antiepilépticos. A través de una revisión crítica de la literatura científica más reciente, se exploran los mecanismos biológicos subyacentes —como la hiperexcitabilidad neuronal, la inflamación cerebral y el estrés oxidativo— que explican la interacción entre predisposición genética y entorno. El trabajo también destaca la importancia de considerar estos factores en el manejo clínico de la enfermedad, proponiendo una medicina veterinaria más personalizada y preventiva, con el objetivo de mejorar la calidad de vida tanto del animal como del propietario.

ABSTRACT

Idiopathic epilepsy is a frequent neurological condition in dogs, characterized by the presence of recurrent seizures without an apparent structural cause. Although it has an important genetic origin, this work focuses on how various environmental factors can influence the occurrence, frequency and intensity of seizures. Among the elements studied are climate (temperature, atmospheric pressure and humidity), air and noise pollution, exposure to sunlight, circadian rhythms and their impact on the efficacy of antiepileptic medications.

Through a critical review of the most recent scientific literature, the underlying biological mechanisms are explored - such as neuronal hyperexcitability, brain inflammation and oxidative stress - that explain the interaction between genetic predisposition and environment. The work also highlights the importance of considering these factors in the clinical management of the disease, proposing a more personalized and preventive veterinary medicine, with the objective of improving the quality of life of both the animal and the owner.

2. INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una condición caracterizada por la aparición de crisis epilépticas recurrentes a lo largo del tiempo. En el caso de las crisis epilépticas reactivas, provocadas por un desorden sistémico o un daño cerebral (como una intoxicación aguda o un traumatismo craneal), no se considera que el paciente padezca epilepsia, ya que no existe una condición crónica subyacente. Estas crisis se engloban dentro de lo que se denomina epilepsia secundaria o sintomática porque se asocia a una lesión

identificable o a una etiología específica, ya sea intracraneal o extracraneal, como por ejemplo un tumor. Por el contrario, en la epilepsia primaria, también llamada epilepsia idiopática, no se identifican anomalías cerebrales estructurales que expliquen las crisis. Este tipo de epilepsia es la más común en perros. En gatos, aunque la epilepsia suele ser secundaria, también puede presentarse la forma primaria.

La International Veterinary Epilepsy Task Force (IVETF) define tres tipos de epilepsia: epilepsia idiopática (EI), epilepsia estructural, asociada a patologías cerebrales identificadas, y epilepsia de origen desconocida, sin causa conocida y que ocurre fuera del rango de edad típico (Bride et al., 2024).

La epilepsia idiopática (EI), que se manifiesta habitualmente entre los 6 meses y los 6 años y en la que no se confirma ninguna patología cerebral, se subclasifica en tres categorías de etiología según la IVETF: de causa genética (con antecedentes familiares demostrados), de sospecha genética, y de causa desconocida (sin indicios hereditarios claros y con inicio antes de los 6 meses o después de los 6 años).

En la EI, la mayoría de las crisis son de tipo generalizado tónico-clónicas, aunque también pueden producirse otros tipos de crisis generalizadas o focales. Existe una gran variabilidad en la frecuencia de las crisis, que pueden aparecer varias veces al día o una vez al año. Las crisis suelen ocurrir de forma espontánea y son más frecuentes durante la noche, cuando el perro está en reposo o dormido.

La EI puede ir acompañada de diversas comorbilidades que dificultan su manejo y afectan negativamente a la calidad de vida del animal. Esta condición puede asociarse a trastornos del comportamiento, como ansiedad, agresividad o conductas compulsivas, originadas tanto por la propia epilepsia como por los efectos secundarios de los medicamentos anticonvulsivos. Además, algunos perros desarrollan problemas cognitivos, presentando síntomas similares a los del Alzheimer en humanos, como desorientación o dificultades para aprender y recordar órdenes. El tratamiento prolongado con anticonvulsivos, como el fenobarbital, puede provocar alteraciones metabólicas que afectan al hígado y otros órganos, por lo que se recomienda realizar controles sanguíneos periódicos. La epilepsia y sus tratamientos también pueden alterar el ciclo del sueño, haciendo que el perro esté más activo por la noche o somnoliento durante el día. No es infrecuente que se presenten problemas gastrointestinales, como vómitos, diarrea o pérdida de apetito, relacionados con la medicación.

El diagnóstico de la epilepsia idiopática se basa en los criterios establecidos por la IVETF (Bride et al., 2024), divididos en tres niveles (Tier I a III). El Tier I corresponde a la evaluación inicial, que incluye una exploración física completa y análisis clínicos básicos. Esta fase contempla un hemograma y un perfil bioquímico para descartar causas metabólicas, infecciosas o tóxicas de las convulsiones, así como un análisis de orina para detectar posibles alteraciones renales u otras disfunciones metabólicas. Si no se identifican causas subyacentes, se avanza al Tier II, que incluye pruebas más avanzadas como la

resonancia magnética (MRI) para descartar lesiones cerebrales estructurales, tumores o anomalías congénitas, y un análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante punción lumbar para detectar infecciones, inflamaciones o neoplasias. En este nivel ya es posible diferenciar entre epilepsia primaria y secundaria. Si tras estas pruebas no se identifica una causa concreta, se pasa al Tier III, que consiste en una confirmación electrofisiológica mediante electroencefalograma (EEG), el cual permite registrar la actividad eléctrica cerebral durante los episodios y caracterizar el tipo de crisis, facilitando el diseño de un tratamiento individualizado (Bride et al., 2024).

El objetivo del tratamiento es lograr la eliminación total de las crisis epilépticas, minimizando al mismo tiempo los efectos secundarios de los fármacos. No obstante, en la mayoría de los casos, este objetivo no se alcanza, por lo que se persigue reducir la frecuencia e intensidad de las crisis y mejorar así la calidad de vida del animal. El tratamiento se indica en pacientes con crisis frecuentes o con tendencia a aumentar su frecuencia o gravedad. La implicación del propietario es clave en la eficacia del tratamiento, ya que su compromiso económico, emocional y de tiempo influye directamente en el control de las crisis.

Entre los fármacos de primera línea se encuentran el fenobarbital y el bromuro potásico, ambos eficaces, seguros y con un coste relativamente accesible. Sus efectos secundarios incluyen polifagia, poliuria-polidipsia, ataxia y sedación. El fenobarbital suele emplearse en casos de epilepsia idiopática no controlada con benzodiacepinas, aunque requiere dosis elevadas, tiene efecto hepatotóxico y puede inducir hipotiroidismo secundario. La primidona también es efectiva, pero con mayor riesgo de hepatotoxicidad. Otra opción es el levetiracetam (Keppra), un fármaco de uso humano que presenta menor incidencia de efectos adversos se administra con facilidad (en forma de jarabe o comprimidos) y es seguro incluso en cachorros, por lo que se recomienda como tratamiento inicial. Su principal inconveniente es el coste, más elevado que el de otros medicamentos. Siempre se recomienda comenzar con un único fármaco, aunque en algunos casos es necesario combinar varios, especialmente si no es posible aumentar la dosis de fenobarbital o si las crisis no se controlan adecuadamente. En casos de hepatotoxicidad, puede optarse por el bromuro potásico o por una combinación de levetiracetam y diazepam intrarrectal para crisis en el hogar.

La etiología de la EI tiene un componente genético, con predisposición en ciertas razas como el Beagle, el Pastor Belga Tervueren, el Keeshond, el Teckel, el British Alsatian, el Border Collie, el Labrador Retriever y el Golden Retriever. Además, alteraciones en el desarrollo embrionario del sistema nervioso pueden contribuir a la aparición de esta condición. Aunque la causa exacta aún no está claramente determinada, se sabe que factores ambientales y enfermedades metabólicas pueden inducir crisis epilépticas o favorecer la aparición de epilepsia idiopática.

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Los factores ambientales que pueden influir en la aparición, evolución o gravedad de la EI han sido poco explorados hasta la fecha. La identificación y el análisis de estos factores son fundamentales para comprender mejor esta enfermedad en animales de compañía. Disponer de más información sobre cómo influyen las condiciones ambientales en la frecuencia y severidad de las crisis podría contribuir a mejorar el manejo clínico de los pacientes, optimizando los tratamientos y mejorando la calidad de vida de las mascotas que la padecen.

El objetivo principal de este TFG es realizar una revisión bibliográfica original y crítica que analice la influencia de factores ambientales en la aparición de crisis, la respuesta a los tratamientos, la calidad de vida del animal y la progresión de la enfermedad. Para ello se plantean los siguientes objetivos específicos:

1. Revisar la literatura científica sobre los factores ambientales que influyen en la aparición y evolución de la epilepsia idiopática.
2. Identificar los principales factores ambientales que pueden actuar como desencadenantes o moduladores de las crisis epilépticas en perros con epilepsia idiopática.
3. Analizar la interacción entre factores genéticos predisponentes y el origen de las crisis epilépticas.
4. Indagar en el impacto de factores ambientales en la frecuencia, duración y severidad de las crisis epilépticas en perros.

4. MATERIAL Y METODOS

Para la elaboración de esta revisión bibliográfica se siguió una metodología estructurada en varias etapas:

- Se realizó una búsqueda exhaustiva de artículos científicos y revisiones bibliográficas en bases de datos reconocidas como PubMed, Scopus, Web of Science y Google Scholar, utilizando combinaciones de palabras clave relevantes.
- Se aplicaron criterios de inclusión, seleccionando estudios relevantes publicados en los últimos 10 a 20 años (entre 2004 y 2025), con especial atención a los artículos más recientes.
- Los estudios seleccionados se organizaron en categorías temáticas, de acuerdo con los principales factores ambientales identificados, y se realizó un análisis crítico de sus resultados.
- Se elaboró un resumen de los hallazgos más relevantes sobre cómo los factores ambientales pueden influir en la frecuencia, severidad y tratamiento de la epilepsia idiopática canina.

La búsqueda bibliográfica incluyó palabras clave como: *epilepsy, epigenetics, geography + epilepsy, idiopathic epilepsy prevalence, microbiome + epilepsy, antiepileptic drugs + dogs, seizure precipitants, sleep + epilepsy, food + epilepsy, stress + epilepsy*, entre otras...

Se incluyeron diversos tipos de documentos: ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios observacionales, estudios descriptivos y retrospectivos, revisiones bibliográficas, protocolos de estudio, resúmenes de congresos, tesis, libros y capítulos de libros relacionados con el tema. También se consultaron páginas web de organismos oficiales o de relevancia en el campo. Dado que la información específica sobre los factores ambientales en la epilepsia idiopática canina es limitada, se han considerado también estudios realizados en humanos y modelos animales de laboratorio, con el fin de extraer conclusiones aplicables o comparables que puedan aportar valor al conocimiento sobre esta enfermedad en perros.

Uso de herramientas de Inteligencia Artificial en la elaboración del trabajo

Durante la elaboración de este trabajo, a sugerencia de la directora del TFG, se ha utilizado inteligencia artificial (IA) generativa como apoyo en tareas de redacción, corrección lingüística y mejora del estilo. Las herramientas basadas en IA han permitido reformular fragmentos del texto para lograr una expresión más clara, coherente y precisa, respetando siempre el contenido original aportado por la autora.

En ningún caso se ha utilizado la inteligencia artificial para generar contenido nuevo o realizar tareas de análisis crítico o búsqueda bibliográfica, que han sido desarrolladas de forma autónoma por la estudiante.

El uso de estas herramientas se ha limitado estrictamente a funciones de apoyo lingüístico y editorial, y ha seguido criterios éticos y académicos, garantizando que el trabajo conserve su autoría original

5. RESULTADOS Y DISCUSION

La epilepsia idiopática canina es un trastorno neurológico con una prevalencia de alrededor 60-70% en perros que tienen ataques epilépticos crónicos, siendo su manejo y tratamiento un desafío tanto para los propietarios como para los veterinarios (Patterson, 2013). Diversos estudios han identificado múltiples factores ambientales que pueden influir en la frecuencia, severidad y control de las crisis, así como en la eficacia del tratamiento. En esta revisión, los estudios se han organizado en categorías temáticas según los principales factores ambientales implicados, presentándose a continuación un análisis crítico de los resultados obtenidos en cada ámbito.

Antes de abordar estos factores de forma específica —como el clima, la dieta, el estrés ambiental o la exposición a tóxicos— se considera necesario introducir brevemente los mecanismos de epileptogénesis, es decir, los procesos por los cuales se generan y perpetúan las crisis epilépticas en el cerebro. Comprender estos mecanismos biológicos es esencial para interpretar cómo los distintos factores ambientales pueden contribuir a la aparición o agravamiento de la epilepsia idiopática.

5.1. EPILEPTOGÉNESIS: ¿CÓMO SE GENERAN LAS CRISIS EPILEPTICAS?

Las crisis epilépticas son el resultado de la interacción entre factores endógenos y exógenos que afectan a un foco epiléptico. Las crisis se deben a una hiperexcitabilidad neuronal y a una sincronización anómala de la actividad eléctrica cerebral. Una crisis implica una actividad eléctrica anormal y prolongada en un grupo de neuronas corticales, que puede ser focal (originada en una región específica) o generalizada (afectando a todo el cerebro).

El proceso de epileptogénesis —anteriormente definido como el periodo entre la agresión cerebral y la aparición de la primera crisis epiléptica— se entiende actualmente como el desarrollo y la extensión de tejido cerebral capaz de generar crisis espontáneas y recurrentes, lo que puede dar lugar al inicio de una condición epiléptica y/o la progresión de la epilepsia una vez establecida (Pitkänen et al., 2015).

El mecanismo epileptogénico ocurre principalmente en la corteza cerebral y el tálamo, donde fallos en la regulación de las redes neuronales permiten interacciones anómalas, propagación de crisis y descargas sincronizadas. Las neuronas afectadas se vuelven hiperexcitables, formando un foco epiléptico que, ante una sola estimulación, desencadena potenciales de acción repetitivos sin periodos de descanso. Estas descargas pueden propagarse a otros tejidos cerebrales, dando lugar a crisis epilépticas (Institut du Cerveau, n.d.).

La EI puede ser hereditaria y derivarse de anomalías en la neurotransmisión sin alteraciones estructurales visibles, lo que sugiere una base genética en la disfunción sináptica. La regulación de la actividad cerebral depende del equilibrio entre la excitación y la inhibición neuronal, mediadas por los neurotransmisores glutamato y GABA (ácido γ -aminobutírico), respectivamente. Cuando este equilibrio se rompe a favor de la excitación, se produce una hiperexcitabilidad neuronal. Durante una crisis, los niveles sinápticos de GABA disminuyen, mientras que los de glutamato aumentan de manera anormal, contribuyendo a la sincronización neuronal. En epilepsias con base genética, mutaciones que afectan proteínas neuronales alteran la transmisión sináptica, provocando el reclutamiento anómalo de neuronas del foco epiléptico y regiones adyacentes o distantes, originando descargas excesivas e hypersincrónicas, base de la actividad convulsiva (Rainesalo, 2004) (Trejo Medinilla et al., 2005)

Según (Lerche et al., 2013), tres mecanismos vinculan los canales iónicos con la epilepsia: las mutaciones genéticas en epilepsias familiares, los anticuerpos patológicos en formas adquiridas y las alteraciones en la expresión o función de los canales, comunes en todo tipo de epilepsias. Estas mutaciones afectan a los canales iónicos que regulan el flujo de iones a través de la membrana neuronal, esencial para la polarización y despolarización (Mody, 1998). Si la membrana pierde su permeabilidad normal, la neurona no puede regresar a su potencial de reposo. Por ejemplo, los canales de sodio, al activarse en exceso o inactivarse de manera retardada, generan hiperexcitabilidad. Chen et al. (2022), destacan que los canales de sodio dependientes de voltaje desempeñan un papel esencial en la iniciación y propagación de los potenciales de acción, y su alteración por mutaciones puntuales en genes como *SCN1A*, *SCN1B*, *SCN2A*, *SCN9A*, así como en genes de canales de potasio (*KCNA1*, *KCNMA1*, *KCNMB3*, *KCNQ2*, *KCNQ3*, *KCNT1*), de calcio (*CACNA1A*), y de receptores de neurotransmisores como GABA (*GABRA1*, *GABRG2*, *GABRB3*), glutamato (*GRIN2A*) o acetilcolina (*CHRNA2*, *CHRNA4*, *CHRNA2*), se han relacionado con múltiples tipos de epilepsias y representan dianas terapéuticas prometedoras.

Asimismo, los canales de calcio dependientes de voltaje, como los codificados por el gen *CACNA1A*, son cruciales para la liberación de neurotransmisores excitatorios y su disfunción como consecuencia de mutaciones puede aumentar la excitabilidad neuronal (Oyrer et al., 2018).

Por otro lado, la desinhibición neuronal puede deberse a una reducción en la actividad de los canales de potasio y cloro, dificultando la repolarización y favoreciendo descargas eléctricas prolongadas. Esta sobreestimulación agota el cloro extracelular, inhibe la liberación de GABA y reduce la eficacia de los potenciales postsinápticos inhibitorios. Las variantes en genes como *KCNA1*, *KCNA2*, *KCNB1* y *KCNQ2/3* pueden provocar pérdida de función en canales de potasio, facilitando la hiperexcitabilidad. Además, mutaciones en los receptores GABA-A alteran la inhibición sináptica, contribuyendo también a la desinhibición neuronal asociada a la epilepsia. (Oyrer et al., 2018)

Alteraciones metabólicas, como elevaciones de potasio extracelular por encima de 5 mM, despolarizan neuronas, reducen la inhibición GABAérgica y promueven la hiperexcitabilidad en focos epilépticos (Fröhlich et al., 2007)

El aumento de sinapsis excitatorias se debe, entre otros factores, a una mayor activación de los receptores NMDA, a la pérdida de neuronas GABAérgicas y a la neoformación de sinapsis excitatorias, fenómeno conocido como *sprouting axonal*. El fenómeno de *kindling*, que implica una estimulación eléctrica repetida y prolongada, sensibilizar los receptores NMDA del glutamato y promueve la cronificación de la epilepsia, al facilitar activaciones futuras y modificar la plasticidad neuronal.

Además de estos desequilibrios neuroquímicos, otras vías celulares están involucradas en la epileptogénesis. Las formas idiopáticas y genéticas de epilepsia comparten mecanismos de hiperexcitabilidad similares a los observados en la epilepsia adquirida o sintomática. Estos cambios celulares incluyen la muerte celular, la neoformación de prolongaciones neuronales o las modificaciones en astrocitos (gliosis reactiva o astrogliosis). Las células gliales desempeñan un papel crucial en la aparición de convulsiones, ya que modulan la función neuronal y restauran la homeostasis de iones y neurotransmisores como el glutamato y el GABA. (Robel & Sontheimer, 2015).

En resumen, la EI se caracteriza por disfunciones en los circuitos neuronales, fallos en los canales iónicos, desequilibrios entre inhibición y excitación, alteraciones gliales, mutaciones genéticas y cambios en la regulación neuroquímica. Estos mecanismos provocan descargas eléctricas exageradas y sincronizadas, origen de las crisis epilépticas. Comprender estos procesos es clave para valorar cómo los factores ambientales pueden actuar como desencadenantes, agravantes o incluso moduladores de las crisis.

5.2. NEUROINFLAMACIÓN EN LA EPILEPSIA IDIOPÁTICA

La neuroinflamación se ha identificado como uno de los mecanismos clave implicados en el desarrollo y progresión de la epilepsia idiopática. Aunque no siempre constituye la causa primaria, una inflamación cerebral preexistente puede aumentar la vulnerabilidad del sistema nervioso central a la aparición de crisis epilépticas (Choi & Koh, 2008).

En modelos experimentales y observaciones clínicas, se ha documentado la activación de células gliales, especialmente astrocitos y microglía, como uno de los principales desencadenantes de esta respuesta inflamatoria. Estas células liberan citoquinas proinflamatorias como la interleucina-1 β (IL-1 β) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que aumentan la excitabilidad neuronal a través de la activación de receptores glutamatérgicos como NMDA y AMPA.

Además, se ha observado que estos procesos inflamatorios pueden alterar la integridad de la barrera hematoencefálica, aumentando su permeabilidad y facilitando la entrada de células inmunes y mediadores inflamatorios al parénquima cerebral, lo que amplifica la neuroinflamación y disminuye el umbral convulsivo.

Estos hallazgos han motivado la investigación de estrategias terapéuticas dirigidas a modular la respuesta inflamatoria, como el uso de antagonistas de IL-1, fármacos antiinflamatorios o inmunoterapia, con el objetivo de reducir la epileptogénesis y mejorar el control de crisis en pacientes resistentes a los tratamientos antiepilépticos convencionales (Choi & Koh, 2008).

Teniendo en cuenta que numerosos factores ambientales pueden inducir o modular procesos inflamatorios, en los siguientes apartados se analizará cómo elementos como la temperatura, la exposición a contaminantes o la alimentación pueden influir en la aparición y evolución de la epilepsia idiopática, en parte a través de su impacto sobre la neuroinflamación y la excitabilidad neuronal.

5.3. EFECTO DE LAS CONDICIONES CLIMÁTICAS

La epilepsia puede considerarse una enfermedad meteotrópica, es decir, influida por factores climáticos (*Motta et al., 2011*). Si bien las condiciones meteorológicas no causan epilepsia por sí solas, sí pueden ejercer un estrés adicional sobre un sistema nervioso ya afectado, desestabilizando su homeostasis y favoreciendo la aparición de crisis o su agravamiento.

5.3.1 INFLUENCIA DE FACTORES CLIMÁTICOS: TEMPERATURA, HUMEDAD Y PRESIÓN ATMOSFÉRICA

La temperatura, la humedad y la presión atmosférica han sido objeto de diversos estudios por su posible impacto en la frecuencia, severidad y características de las crisis epilépticas.

Temperatura

En modelos animales, la temperatura ha sido ampliamente estudiada como factor desencadenante de crisis. (Gulcebi et al., 2021) revisaron múltiples trabajos que muestran que la **hipertermia inducida**, con temperaturas corporales de hasta 42 °C, aumenta la susceptibilidad a crisis epilépticas, especialmente en combinación con estrés o agentes proconvulsivos como el ácido kaínico. Esta mayor vulnerabilidad se ha relacionado con un aumento de la excitabilidad neuronal en áreas como el hipotálamo anterior y el hipocampo, implicadas tanto en la regulación térmica como en la actividad epiléptica. También se ha visto que una exposición prolongada al calor en fases tempranas del desarrollo puede inducir cambios permanentes en la excitabilidad del sistema límbico (Arida, 2021). En estudios en ratas, la exposición a hipertermia durante el primer día de vida se asoció a crisis más graves y mayor daño cerebral tras un estatus epiléptico.

Sin embargo, algunos estudios han identificado un posible efecto protector de la hipertermia a largo plazo. Por ejemplo, Gonzalez-Ramirez et al. (2009) encontraron que ratas juveniles que habían sufrido crisis inducidas por hipertermia eran más resistentes a crisis posteriores provocadas por PTZ, lo que se asoció a un aumento en la unión de GABA a sus receptores en distintas regiones cerebrales. Esto apunta a una posible respuesta adaptativa del sistema inhibitorio frente a exposiciones térmicas tempranas, aunque estos hallazgos necesitan mayor validación.

En contraste, otros estudios han identificado el frío como principal factor de riesgo. Chang et al. (2019) señalaron que temperaturas inferiores a 18-20 °C se relacionan con un mayor riesgo de crisis, posiblemente por efectos sobre el sistema nervioso autónomo (como el aumento de la frecuencia cardíaca), así como por el descenso de la exposición solar y las alteraciones en la humedad y presión atmosférica que suelen acompañar al frío.

En su estudio, (Pinzón Acevedo et al., 2023) expone que las olas de calor también estaban relacionadas positivamente con un mayor riesgo a epilepsia.

Presión atmosférica y humedad

Rakers et al. (2017) analizaron específicamente la influencia de la presión atmosférica y la humedad relativa, encontrando que una presión baja y una humedad superior al 80% se asociaban a un mayor riesgo de crisis epilépticas, especialmente en pacientes jóvenes, sin tratamiento o con epilepsia generalizada. Este efecto parecía tener un retardo de unos tres días tras la exposición a la humedad elevada. De forma consistente, los autores observaron que, a mayor presión atmosférica, menor era la frecuencia de crisis, especialmente en pacientes con epilepsia leve tratados con un solo fármaco.

De forma complementaria, el estudio de Hammen et al. (2024), basado en una clínica alemana, analizó hospitalizaciones por crisis epilépticas en función de diferentes variables meteorológicas. En pacientes adultos, se observó un aumento de las crisis generalizadas con presiones atmosféricas elevadas (aunque este hallazgo contrasta con otros estudios previos de Brás et al. 2018; Rakers et al., 2017)), mientras que una mayor precipitación se asoció a una reducción de ingresos, salvo en el caso de epilepsias de inicio desconocido, donde se produjo un aumento. La temperatura y la humedad también mostraron efectos diferenciados: con temperaturas más altas, las crisis no clasificadas tendieron a disminuir, mientras que las de inicio desconocido aumentaron. Además, la humedad elevada se asoció con un incremento de crisis focales con alteración de la conciencia. El estudio también reflejó una mayor incidencia de hospitalizaciones en otoño e invierno, pero sin cambios apreciables en pacientes pediátricos. Estos datos sugieren una interacción compleja entre los factores climáticos, el tipo de epilepsia y la edad del paciente.

En este contexto, el estudio de Altimiras-Roset et al. (2014), basado en las crisis epilépticas de 16 pacientes, no encontró una correlación estadística entre el número de crisis epilépticas y factores como la presión atmosférica, las precipitaciones, el grado de humedad o la temperatura media. Se observaron picos o agrupamientos de crisis epilépticas con un marcado componente circadiano, pero sin influencia de factores meteorológicos.

Estacionalidad

Motta et al. (2011) exploraron la relación entre estabilidad meteorológica y frecuencia de crisis en 30 pacientes. Encontraron que un 40% de ellos presentaban un aumento de crisis en condiciones climáticas inestables, con una mayor presencia de alteraciones epileptiformes en los EEG durante el invierno. Aunque el aumento de crisis no siempre coincidía con cambios en la actividad eléctrica cerebral, se observaron más descargas anormales (picos, ondas agudas, etc.) y un menor porcentaje de EEG normales en invierno. Este estudio destaca la importancia de estudiar no solo los eventos clínicos, sino también los biomarcadores electroencefalográficos, algo poco abordado hasta ahora.

También se ha estudiado la influencia estacional mediante modelos experimentales. Con el modelo químico PTZ, que implica una alteración del sistema GABAérgico, se observó que temperatura y humedad afectaban la inducción de crisis mioclónicas, mientras que el modelo MES, basado en electroshock, no mostró variaciones estacionales, lo que sugiere que la respuesta a factores climáticos podría depender del tipo de crisis y las redes neuronales implicadas (Castel-Branco et al., 2009) (Shimada & Yamagata, 2018).

Por último, se ha propuesto una relación bidireccional entre epilepsia e hipertermia. Según Pollandt & Bleck (2018), el calor puede actuar como desencadenante, pero también las propias crisis — especialmente las tónico-clónicas— pueden provocar hipertermia por la intensa actividad muscular, alterando la regulación autonómica. En este mismo estudio se describió un efecto neuroprotector de la hipotermia: en ratas tratadas con ácido kaínico, la reducción de la temperatura corporal a 28 °C acortó las crisis y previno el daño neuronal en el hipocampo.

En conjunto, la evidencia revisada indica que la temperatura, la humedad y la presión atmosférica no actúan como causas directas de epilepsia idiopática, pero sí pueden desempeñar un papel relevante como moduladores del umbral epiléptico, influyendo en la aparición, duración y severidad de las crisis. Estos efectos parecen depender tanto del tipo de epilepsia como de la edad y susceptibilidad individual del paciente o animal, y deben tenerse en cuenta especialmente en individuos predispuestos genéticamente. Aunque algunos factores ambientales pueden influir en ciertos tipos de epilepsia, no hay datos concluyentes que vinculen las precipitaciones con cambios en la actividad epiléptica. Se necesitan más investigaciones para explorar esta posible conexión.

5.3.2. INFLUENCIA DE LAS CONDICIONES AMBIENTALES SOBRE LA EFICACIA DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS

Además de su posible papel como desencadenantes o moduladores de las crisis, los factores ambientales también pueden influir indirectamente en el control de la epilepsia idiopática al alterar la

eficacia de los medicamentos antiepilépticos (ASM, del inglés *Antiseizure Medication*). Las condiciones climáticas extremas, como altas temperaturas y elevada humedad, pueden afectar tanto la estabilidad de los fármacos durante su almacenamiento como su farmacocinética y farmacodinamia una vez administrados. Estos efectos pueden repercutir en la evolución clínica del paciente y en la frecuencia de las crisis.

Una de las principales vías por las que la temperatura afecta la farmacocinética de los ASM es la aumentada pérdida de agua corporal por sudoración. Esto puede reducir la concentración plasmática de ciertos medicamentos, disminuyendo su eficacia terapéutica. Algunos estudios han documentado cómo los niveles de fármacos varían estacionalmente. Por ejemplo, (Cohn, 1982), en un estudio con 10 pacientes tratados con difenilhidantoína (fenitoína), observó una disminución de los niveles plasmáticos al final del verano, atribuida a una mayor transpiración. De forma más reciente, (Parnas et al., 2009) analizaron una pequeña cohorte de ocho personas bajo tratamiento crónico y encontraron que las concentraciones de fenobarbital aumentaban con la sudoración, mientras que las de fenitoína disminuían. Estos resultados sugieren que distintos fármacos presentan una sensibilidad variable a la pérdida de agua corporal, lo que condiciona diferencias en su comportamiento farmacocinético ante el calor.

Sin embargo, ambos estudios presentan ciertas limitaciones: el tamaño muestral es reducido y los datos están centrados en pocos principios activos, por lo que se necesita más investigación para establecer patrones robustos aplicables clínicamente.

Por otro lado, en un modelo experimental con ratas con epilepsia generalizada, (Löscher & Fiedler, 2000) observaron una variación estacional en la eficacia de fármacos como carbamazepina, fenobarbital y valproato. En concreto, durante marzo y abril —inicio de la primavera— se documentó una reducción de su potencia terapéutica. En el caso de la carbamazepina y el fenobarbital, esta menor eficacia se relacionó con cambios en el metabolismo hepático, mientras que en el valproato se atribuyó a alteraciones farmacodinámicas, es decir, en la interacción con sus dianas terapéuticas. Este estudio resalta la importancia de considerar no solo las concentraciones plasmáticas, sino también los posibles cambios en la respuesta del organismo al fármaco en función del entorno.

Además del efecto sobre el metabolismo y la eliminación, las condiciones ambientales pueden interferir en la estabilidad físico-química de los ASM. Fármacos sensibles a la temperatura, humedad o luz pueden degradarse si no se conservan en condiciones óptimas, lo que es particularmente relevante en regiones con climas extremos o con dificultades logísticas para garantizar una correcta cadena de almacenamiento. Este aspecto ha sido poco abordado en la literatura científica, aunque representa una preocupación práctica para el manejo clínico.

En conjunto, la evidencia actual sugiere que la temperatura, la humedad y la estacionalidad pueden influir tanto en la concentración como en la eficacia de los ASM. Aunque los estudios disponibles ofrecen resultados coherentes, presentan limitaciones metodológicas (como el tamaño muestral reducido o la falta de estudios controlados en animales con condiciones naturales de exposición). Por tanto, se requiere mayor investigación que contemple variabilidad individual, diferencias entre especies (en el caso veterinario), tipos de ASM y condiciones reales de administración y almacenamiento. Mientras tanto, resulta recomendable que estos factores se consideren en el diseño y ajuste del tratamiento, especialmente en pacientes con epilepsia refractaria o en zonas con climas extremos.

5.3.3. INTERACCIÓN ENTRE FACTORES GENÉTICOS PREDISPONENTES Y AMBIENTALES EN LA EXACERBACIÓN O CONTROL DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS.

La interacción entre predisposición genética y factores ambientales ha sido objeto de creciente interés en el estudio de la epilepsia, ya que puede ayudar a explicar por qué ciertos individuos desarrollan crisis en respuesta a estímulos externos que no afectan a otros. En particular, algunos modelos experimentales han mostrado cómo determinadas mutaciones genéticas pueden aumentar la vulnerabilidad del sistema nervioso a cambios en la temperatura, lo cual es especialmente relevante en un contexto de cambio climático y aumento de fenómenos meteorológicos extremos.

En este sentido, una mutación en el gen *GEFS+*, asociada a la epilepsia febril generalizada con convulsiones, provoca crisis inducidas por calor en un modelo experimental con *Drosophila melanogaster* (Sun et al., 2012). Al introducir esta mutación en los canales de sodio de las moscas, se observó que un aumento de la temperatura ambiental modificaba el umbral de desactivación de las corrientes de sodio en las neuronas GABAérgicas (neuronas inhibitorias del sistema nervioso), favoreciendo así la aparición de convulsiones. Este fenómeno reproduce el mecanismo de las convulsiones febriles no solo en individuos con mutaciones, sino también en sujetos sanos expuestos a condiciones térmicas extremas.

Otro ejemplo lo proporciona el trabajo de Wang et al. (2004), que estudió una mutación en el gen *Nubic*, también en *Drosophila*, la cual afecta a la enzima fosfoglicerato quinasa (PGK), esencial para la síntesis de ATP. Esta alteración interfiere en la adquisición de energía neuronal, especialmente bajo condiciones de estrés térmico, y provoca cambios en la estructura sináptica y en la liberación de neurotransmisores. Estas alteraciones en el metabolismo energético tienen su equivalencia en procesos similares observados en epilepsia humana y permiten comprender mejor cómo el entorno térmico puede desencadenar crisis en cerebros genéticamente susceptibles.

Ambos estudios sugieren que las mutaciones en genes relacionados con los canales iónicos o el metabolismo energético pueden incrementar la sensibilidad neuronal al calor, facilitando la aparición de convulsiones. Este tipo de interacciones podría extrapolarse a otros animales, como los perros, en los que ciertas variantes genéticas podrían modular su respuesta fisiológica ante el estrés térmico.

Además, el impacto de las temperaturas extremas en la salud neurológica de los animales puede verse acentuado por su limitada capacidad termorreguladora. En medicina veterinaria son frecuentes los casos de estrés por calor o incluso accidentes cerebrovasculares por golpe de calor, sobre todo en perros, que no sudan como los humanos y dependen principalmente del jadeo para disipar el calor. En este contexto, un desequilibrio entre la ganancia y la pérdida de calor corporal podría contribuir a desencadenar crisis epilépticas en animales predispuestos, o incluso aumentar el riesgo de desarrollar epilepsia.

En conjunto, la investigación en modelos animales y en humanos sugiere que los factores genéticos y ambientales interactúan activamente en la aparición y modulación de la epilepsia. Aunque aún se requiere mayor investigación para esclarecer los mecanismos específicos en caso de la epilepsia idiopática, estos hallazgos ya permiten plantear estrategias preventivas y de manejo individualizado, que contemplen tanto la vulnerabilidad genética como la exposición ambiental del individuo.

5.4. INFLUENCIA DE LOS RITMOS CIRCADIANOS Y EXPOSICIÓN A LA LUZ

Los ritmos circadianos, regulados principalmente por la exposición a la luz solar, desempeñan un papel relevante en la fisiología cerebral y podrían influir en la aparición de crisis epilépticas. Aunque algunos estudios no encontraron correlación significativa entre variables meteorológicas y frecuencia de crisis (Altimiras-Roset et al., 2014), sí observaron una distribución temporal no aleatoria, con agrupamientos de crisis que sugieren un componente circadiano.

En ratas con epilepsia límbica se demostró este vínculo de manera concluyente (Quigg et al., 2000). Bajo condiciones controladas de luz-oscuridad, las crisis tendían a ocurrir durante los periodos de reposo, siguiendo un patrón circadiano con un pico aproximadamente 15 horas después del máximo de temperatura corporal. Este ritmo desaparecía en oscuridad constante, indicando que la modulación de las crisis depende tanto del reloj biológico interno como de señales externas, particularmente la luz.

A nivel poblacional, estudios epidemiológicos han revelado patrones interesantes. Luengo et al. (2001) documentaron que países con menor insolación (como Finlandia o Dinamarca) presentan tasas de epilepsia significativamente más altas que regiones más soleadas (como España o Italia), sugiriendo un posible efecto protector de la exposición solar.

Investigaciones más recientes han profundizado en los mecanismos subyacentes (Gulcebi et al., 2021). al analizar 1,715 crisis epilépticas, encontraron que las crisis focales con alteración de la conciencia eran menos frecuentes en días soleados que en nublados. Este efecto se ha atribuido a la modulación circadiana de la melatonina y la vitamina D, ambas con efectos conocidos sobre la excitabilidad neuronal.

Las aplicaciones terapéuticas de estos hallazgos ya se están explorando. Baxendale (2011) demostró en un ensayo clínico que la fototerapia con luz blanca de alta intensidad (10,000 lux) podía reducir significativamente la frecuencia de crisis en pacientes farmacorresistentes durante los meses de invierno, particularmente en aquellos con epilepsia focal.

5.5 INFLUENCIA DE CONTAMINANTES

5.5.1. CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA

La contaminación atmosférica se ha identificado como un posible factor ambiental que podría influir en la aparición y agravamiento de la epilepsia, principalmente a través de mecanismos como la neuroinflamación y el estrés oxidativo. Entre los contaminantes más estudiados se encuentran las partículas en suspensión ($PM_{2.5}$ y PM_{10}), que difieren en su capacidad de penetración en el organismo: las PM_{10} (≤ 10 micrómetros) pueden depositarse en las vías respiratorias superiores, mientras que las $PM_{2.5}$ ($\leq 2,5$ micrómetros), al ser más finas, alcanzan los alvéolos pulmonares e incluso ingresan al torrente sanguíneo, con potenciales efectos sistémicos. Además, se han evaluado gases como el dióxido de nitrógeno (NO_2), dióxido de azufre (SO_2), monóxido de carbono (CO) y ozono (O_3), así como la temperatura ambiental, que podría modular el riesgo de crisis epilépticas.

Diversas investigaciones han explorado la relación entre la exposición a contaminantes y la epilepsia, aunque con hallazgos no siempre consistentes. En una revisión sistemática reciente, (Sharma et al., 2025) analizaron 34 estudios, de los cuales 16 examinaron específicamente la contaminación del aire, 12 la temperatura ambiental y 6 ambos factores. La mayoría de estos trabajos se basaron en registros médicos y datos de salud pública, centrándose en la exposición postnatal principalmente. Solo dos estudios abordaron de manera específica la exposición prenatal.

Los resultados fueron heterogéneos: mientras algunos estudios encontraron asociaciones significativas entre ciertos contaminantes ($PM_{2.5}$, PM_{10} , NO_2 , SO_2 , CO) y un aumento en las hospitalizaciones por epilepsia, otros no detectaron relaciones claras.

Algunas investigaciones han destacado el posible impacto de la exposición a contaminantes durante etapas críticas del desarrollo. Por ejemplo, Lee et al. (2023) evaluaron la exposición prenatal a $PM_{2.5}$,

NO₂, plomo y arsénico, encontrando que niveles elevados de plomo y arsénico durante el segundo y tercer trimestre del embarazo se asociaban con un mayor riesgo de epilepsia en la infancia. En la misma línea, Hjortebjerg et al. (2018) observaron que la exposición a NO₂, tanto prenatal como en los primeros seis años de vida, incrementaba la probabilidad de desarrollar epilepsia infantil.

Por otro lado, un estudio realizado en China (Bao et al., 2019), reveló que aumentos en los niveles de PM_{2.5} se asociaban con un incremento del 1,1 % al 1,7 % en las hospitalizaciones por epilepsia en niños, especialmente en zonas industriales y durante los meses más fríos.

En otro estudio Pinzón Acevedo et al. (2023) analizaron el efecto de ciertos factores ambientales sobre las hospitalizaciones por epilepsia sobre 2.739 pacientes sobre un periodo de 4 años y los resultados mostraron que la contaminación atmosférica, sobre todo con NO₂, y el ruido de alta intensidad tenían relación positiva sobre la inducción de crisis epilépticas. Uno de sus descubrimientos más impactante fue que el efecto del ruido intenso podría persistir hasta 2 días después el momento del evento. Para mascotas la contaminación acústica por ruido intenso podría provenir de fuegos artificiales, tormentas, obras o electrodomésticos ruidosos (aspiradoras, secadores).

Los posibles mecanismos subyacentes incluyen la inducción de inflamación neuronal y estrés oxidativo, procesos estrechamente vinculados con la actividad epiléptica. La contaminación del aire y las variaciones térmicas pueden activar células gliales (astrocitos y microglía), promover la liberación de citoquinas proinflamatorias (como IL-1 β , IL-6 y TNF- α) y alterar la expresión de enzimas (COX-2) y receptores neuronales (NMDA) (Sharma et al., 2025). Estos cambios favorecen un estado de hiperexcitabilidad neuronal y reducen el umbral convulsivo, tanto en exposiciones agudas como crónicas.

Aunque la investigación en animales es más limitada, existe la hipótesis de que la contaminación del aire también podría afectar a perros con epilepsia idiopática. Debido a su cercanía al suelo, los perros están expuestos a concentraciones elevadas de partículas (PM_{2.5}, PM₁₀) y gases como NO₂ y CO, lo que podría alterar su función neurológica y predisponer a crisis epilépticas, especialmente en entornos urbanos con alta polución. Estos hallazgos resaltan la necesidad de ampliar los estudios sobre los efectos de los contaminantes atmosféricos en la salud neurológica de los animales.

5.5.2 OTROS CONTAMINANTES

Las mascotas pueden estar expuestas a contaminantes como metales pesados, pesticidas y herbicidas por varias vías: ingestión (a través de agua o alimentos contaminados, al lamer sus patas tras caminar sobre suelos tratados o al morder objetos pintados con plomo), inhalación (al respirar polvo o aerosoles contaminados), y contacto dérmico (especialmente en céspedes y superficies tratadas). Su

comportamiento exploratorio y la cercanía constante al entorno las hacen especialmente vulnerables a este tipo de intoxicaciones.

5.5.2.1. Contaminación por metales pesados

La acumulación de metales pesados en tejidos puede afectar el sistema nervioso central, desencadenando convulsiones y epilepsia. (Alengebawy et al., 2021) destacan que el plomo y pesticidas organofosforados tienen una clara asociación con la epilepsia debido a su capacidad de daño neurológico. En niños, el plomo puede causar efectos irreversibles como convulsiones, epilepsia, coma y déficits cognitivos, e incluso encefalopatía grave en casos extremos.

Otros metales como cadmio (Cd) y cobre (Cu) también se vinculan a daño neuronal. El cadmio induce estrés oxidativo en neuronas, mientras que el exceso de cobre puede alterar la función neurológica, aunque su relación directa con epilepsia es menos clara.

Además, el metilmercurio, presente en algunos pescados, es un contaminante neurotóxico. (Scorza et al., 2010) señalan que, aunque el pescado aporta ácidos grasos beneficiosos (omega-3), especies con alto contenido de mercurio podrían aumentar riesgos neurológicos. Se recomienda preferir opciones bajas en mercurio (sardinas, salmón, anchoas). Esta precaución podría extenderse a mascotas en dietas caseras para reducir la exposición a metales y el riesgo de epilepsia.

5.5.2.2. Uso de pesticidas y herbicidas en el hogar y jardín

La exposición a pesticidas (organofosforados, organoclorados, carbamatos) en entornos domésticos o agrícolas se ha asociado con mayor riesgo de epilepsia, principalmente por estrés oxidativo y alteración de neurotransmisores (GABA/glutamato) (Scorza et al., 2024). Estos compuestos no solo pueden inducir convulsiones, sino que también se vinculan con eventos graves como la muerte súbita en epilepsia (SUDEP).

Estudios en humanos respaldan esta relación. (Navarro et al., 2019) analizaron datos de 26.000 personas en Almería (España), observando que residir en zonas agrícolas aumentaba 1,7 veces el riesgo de epilepsia, mientras que trabajar en agricultura lo incrementaba 1,4 veces. (Alarcón et al., 2023) confirmaron estos hallazgos, señalando que la exposición intensa en agricultura podía duplicar el riesgo, con mecanismos como estrés oxidativo y disfunción mitocondrial. Estos procesos podrían ser relevantes también en epilepsia idiopática canina por exposición crónica.

Además, herbicidas usados en parques y jardines pueden actuar como disruptores neurológicos. (Alengebawy et al., 2021) destacan que pesticidas como rotenone y paraquat, incluso en dosis bajas mantenidas, pueden provocar daño mitocondrial y excitotoxicidad, relacionados con epilepsia.

En conclusión, la evidencia sugiere que pesticidas y otros contaminantes ambientales podrían contribuir al desarrollo o exacerbación de epilepsia, tanto en humanos como en mascotas, mediante neuroinflamación, estrés oxidativo y alteración de neurotransmisores. Considerar estos factores en veterinaria podría mejorar la prevención y manejo en animales expuestos a alta carga química.

5.5.2.3. Alergenos

Algunos factores ambientales, como la exposición a alérgenos comunes en el entorno de los animales (pólenes, ácaros del polvo, hongos ambientales), pueden inducir inflamación sistémica, afectando indirectamente al sistema nervioso. Una exposición prolongada a altos niveles de alérgenos incrementa el riesgo de enfermedades inflamatorias como el asma (Del Giacco et al., 2017), la cual ha sido vinculada a la epilepsia en estudios epidemiológicos recientes (Tang et al., 2023).

5.6. ALIMENTACIÓN, SALUD INTESTINAL Y MICROBIOTA EN LA EPILEPSIA IDIOPÁTICA

5.6.1. SALUD INTESTINAL, MICROBIOTA Y EJE INTESTINO CEREBRO

El eje intestino-cerebro constituye un sistema de comunicación bidireccional entre el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central, mediado por rutas endocrinas, inmunológicas, neuronales y metabólicas (Dahlin & Prast-Nielsen, 2019). Dentro de este eje, la microbiota intestinal desempeña un papel clave en la regulación de funciones neurológicas, incluida la excitabilidad cerebral.

Se ha observado que ciertas bacterias intestinales, como *Escherichia coli* y *Pseudomonas spp.*, participan en la síntesis de GABA, principal neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso, mientras que otras bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta (SCFAs), como *Lactobacillus* o *Faecalibacterium*, contribuyen al mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal y pueden modular la inflamación sistémica, afectando indirectamente la función neuronal (Gómez-Eguílaz et al., 2018).

Diversos estudios han demostrado que la alteración del equilibrio microbiano o disbiosis puede aumentar la susceptibilidad a crisis epilépticas. En un modelo de kindling en ratas, (Bagheri et al., 2019) observaron que la administración de probióticos redujo la severidad de las convulsiones, aumentó los niveles cerebrales de GABA y mejoró funciones cognitivas como la memoria espacial. De forma concordante, tras una intervención con probióticos, el 28,9 % de los pacientes humanos incluidos en su estudio experimentaron una reducción superior al 50 % en la frecuencia de crisis, junto con mejoras subjetivas en calidad de vida (Gómez-Eguílaz et al., 2018).

En perros con epilepsia idiopática, (García-Belenguer et al., 2021) detectaron una reducción en las bacterias productoras de SCFAs en comparación con perros sanos, lo que sugiere una relación entre disbiosis intestinal y mayor riesgo de epilepsia. Asimismo, se ha documentado que la microbiota puede interferir en el metabolismo de fármacos antiepilépticos. Por ejemplo, *Clostridium sporogenes* y *Bifidobacterium bifidum* intervienen en la metabolización de la zonisamida (Dahlin & Prast-Nielsen, 2019), mientras que los antibióticos pueden alterar la microbiota y reducir la eficacia terapéutica.

Más allá del control de crisis, se ha planteado que una microbiota desequilibrada puede afectar negativamente el comportamiento, exacerbando comorbilidades como ansiedad, depresión o agresividad, comúnmente asociadas a la epilepsia (Shihab et al., 2011) (Hsiao et al., 2013) (Kirchoff et al., 2019).

En conjunto, estos hallazgos apoyan la hipótesis de que la modulación del eje intestino-cerebro, a través de dieta o suplementos específicos, podría representar una vía prometedora para el tratamiento complementario de la epilepsia idiopática y sus comorbilidades asociadas.

5.6.2. COMPOSICIÓN DE LA DIETA Y PATRÓN DE ALIMENTACIÓN

5.6.2.1 Dieta cetogénica

La dieta cetogénica, caracterizada por su alto contenido en grasas y bajo en carbohidratos, promueve la producción de cuerpos cetónicos como el β -hidroxibutirato. Estos compuestos actúan como fuente energética alternativa y reducen la excitabilidad neuronal, explicando su efecto anticonvulsivo.

Aunque su mecanismo de acción no está completamente aclarado, tras el análisis de dos modelos murinos, se han propuesto varias vías implicadas: aumento del GABA, inhibición de canales iónicos, acumulación de adenosina con efecto inhibitor y modulación de la microbiota intestinal (Olson et al., 2018). Estos autores sugirieron que la microbiota es necesaria y suficiente para que se produzcan los efectos anticonvulsivos de esta dieta, lo que refuerza la importancia del eje intestino-cerebro.

En perros con epilepsia idiopática, se demostró que una dieta enriquecida con triglicéridos de cadena media (MCT) reducía significativamente la frecuencia de crisis epilépticas, observándose incluso remisión completa en algunos casos (Law et al., 2015). Adicionalmente, se describieron beneficios conductuales como disminución de la agresividad (Pilla et al., 2020) y mejoría en síntomas similares al TDAH (Packer et al., 2016) junto con un aumento en la diversidad de la microbiota intestinal.

Estos hallazgos sugieren el uso de la dieta cetogénica como terapia complementaria en el manejo de la epilepsia, con efectos positivos tanto en el control de crisis como en aspectos conductuales.

5.6.2.2. Ayuno intermitente y restricción calórica

El ayuno intermitente (AI) y la restricción calórica intermitente (RCI) han surgido como alternativas prometedoras al enfoque cetogénico tradicional para el manejo de la epilepsia. Estas estrategias comparten mecanismos clave como la reducción de glucosa circulante, el aumento de cuerpos cetónicos y la modulación de vías metabólicas implicadas en la epileptogénesis. Estudios recientes destacan su capacidad para inhibir la vía mTOR (Zhao et al., 2023), cuya hiperactivación se asocia con mayor excitabilidad neuronal a través de múltiples mecanismos, incluyendo la regulación de canales de calcio y receptores glutamatérgicos.

La evidencia científica sugiere que el AI activa importantes vías neuroprotectoras, particularmente a través de las sirtuinas (Yuen & Sander, 2014), proteínas que regulan el metabolismo energético y la respuesta al estrés celular. En modelos experimentales, la RCI ha demostrado reducir significativamente la frecuencia de crisis mientras preserva la función cognitiva. Aunque los estudios en humanos son aún preliminares, los autores sugieren seguir protocolos como el 5:2 (dos días por semana con ingesta reducida de 500-600 Kcal) que basado en la discusión y los mecanismos podría reducir las crisis epilépticas en pacientes con epilepsia.

En el contexto veterinario, el AI presenta ventajas teóricas notables, incluyendo la inducción de cetosis moderada y la estimulación del factor neurotrófico BDNF (Gudden et al., 2021), crucial para la plasticidad neuronal. Su impacto sobre la microbiota intestinal y el sistema inmunometabólico sugiere un potencial terapéutico que merece investigación formal en modelos caninos. Aunque actualmente no existen estudios controlados en perros epilépticos, el perfil de seguridad del AI y sus mecanismos de acción lo posicionan como una intervención dietética complementaria atractiva para mejorar el control de crisis y posiblemente reducir la dependencia de medicación antiepiléptica.

5.7 HABITOS Y ESTILO DE VIDA

El estudio ("Distribution of Seizure Precipitants Among Epilepsy Syndromes," 2000) llevado en 400 pacientes con epilepsia, investiga la prevalencia de los precipitantes de crisis epilépticas. Además, pone en evidencia la relación que tienen con distintos síndromes epilépticos, explicando los mecanismos implicados. Los descubrimientos sugieren que el estrés, la privación del sueño, y el cansancio, comparten mecanismos similares que empeoran el control de las crisis epilépticas. El estudio se enfoca en identificar el impacto de los factores precipitantes tanto endógenos como exógenos para mejorar el manejo de la epilepsia. Dentro de los exógenos, el estrés, es el precipitante más citado con una prevalencia del 30%. En siguiente posición viene la privación del sueño con un 18% de prevalencia.

También, la fatiga, asociada a otros precipitantes como el estrés y la privación del sueño causan un agotamiento físico y mental pudiendo ser responsable de la reducción en el umbral de excitabilidad neuronal involucrado en la generación de crisis. Esos factores están estrechamente correlacionados, sugiriendo mecanismos comunes que afectan el control de las crisis, porque son responsables de la amplificación de la actividad epileptiforme en un cerebro predispuesto. Los precipitantes de crisis varían según el síndrome epiléptico y la fisiopatología individual. En la epilepsia idiopática específicamente, los precipitantes más prevalentes son la privación de sueño, el estrés y las transiciones entre estados de sueño y vigilia. Lógicamente, abordar estos precipitantes es crucial para el manejo efectivo de este tipo de epilepsia.

5.5.1.LA RELACIÓN ENTRE ESTRÉS Y EPILEPSIA

El estrés es uno de los factores precipitantes más comúnmente reportados por personas con epilepsia (“Distribution of Seizure Precipitants Among Epilepsy Syndromes”, 2000), y podría tener un papel similar en animales de compañía. En mascotas, el estrés se asocia habitualmente a factores emocionales o sociales, como cambios en el entorno, ruidos intensos, competiciones o presencia de desconocidos. Estas situaciones activan el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA), lo que puede aumentar la liberación de cortisol y otras hormonas del estrés, reduciendo el umbral convulsivo y favoreciendo la aparición de crisis (Arida, 2021).

Estudios en humanos han confirmado que los niveles elevados de cortisol se asocian a un aumento de las descargas epilépticas interictales (IED), especialmente en pacientes sensibles al estrés (van Campen et al., 2016), y a una menor conectividad funcional cerebral, lo que también podría contribuir a la epileptogénesis (den Heijer et al., 2018). Asimismo, se ha observado que el estrés temprano, en combinación con factores genéticos, puede alterar la respuesta al estrés en la edad adulta y aumentar la vulnerabilidad a la epilepsia. Sin embargo, aún no se ha determinado si los factores genéticos implicados en la epilepsia modulan también esta sensibilidad al estrés.

Los modelos animales han permitido profundizar en esta relación. En roedores y peces cebras, el estrés agudo puede tener efectos contradictorios: en algunos casos aumenta la susceptibilidad a las convulsiones, mientras que en otros puede ejercer un efecto anticonvulsivo si ocurre antes de la inducción de la crisis. Estas diferencias dependen del tipo de estrés, el modelo experimental y la especie utilizada (Espinosa-García et al., 2021). Por ejemplo, el estrés agudo por inmovilización puede reducir la actividad convulsiva en ratones, mientras que en ratas WAG/Rij puede aumentarla. Se ha planteado que la activación de receptores mineralocorticoides o cambios en el BDNF podrían explicar

estos efectos variables. No obstante, la mayoría de los estudios coinciden en que el estrés agudo, en fases crónicas de la epilepsia, tiende a agravar las crisis.

Por otro lado, el estrés crónico tiene efectos claramente perjudiciales. En modelos animales se ha asociado a una mayor frecuencia y severidad de crisis, alteraciones del eje HPA, reducción del umbral convulsivo y disminución de receptores de benzodiazepinas. El aislamiento social o la restricción física, por ejemplo, aumentan la ansiedad, disminuyen la exploración y empeoran el control de crisis (Espinosa-García et al., 2021). Estos efectos se relacionan con alteraciones en neuroesteroides como la alopregnanolona, que modulan receptores GABA y afectan a la excitabilidad neuronal.

Además, el estrés induce neuroinflamación, aumentando la expresión de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , TNF- α) y activando células gliales, lo que puede persistir durante semanas tras un episodio agudo. Estos mecanismos están implicados en la epileptogénesis y justifican el interés por tratamientos antiinflamatorios como posibles estrategias complementarias para el control de crisis.

En animales de compañía, la gestión del entorno cobra especial relevancia. El enriquecimiento ambiental —interacción social, estimulación sensorial, rutinas estables— ha demostrado reducir el estrés y, potencialmente, la frecuencia de crisis. Factores como ruidos intensos, mudanzas, visitas desconocidas, dolor crónico o cambios en la rutina diaria pueden actuar como desencadenantes. Por tanto, controlar el estrés ambiental es fundamental para mejorar la calidad de vida y el manejo de la epilepsia idiopática en mascotas.

5.5.1.1 Posibles fuentes de estrés

Diversos factores ambientales pueden actuar como desencadenantes de crisis epilépticas en individuos susceptibles. En un estudio realizado en humanos, se observó que tanto la contaminación atmosférica —especialmente por NO₂— como el ruido de alta intensidad se asocian con un mayor número de hospitalizaciones por epilepsia (Pinzón Acevedo et al., 2023). Llamativamente, los efectos del ruido persistieron hasta 48 horas después de la exposición. En el caso de los animales de compañía, estímulos acústicos intensos como fuegos artificiales, tormentas, obras o electrodomésticos ruidosos podrían generar un estrés agudo capaz de precipitar convulsiones, particularmente en perros con epilepsia idiopática.

Estos hallazgos refuerzan la idea de que el entorno urbano, caracterizado por contaminación acústica y atmosférica, puede empeorar el control de la epilepsia tanto en humanos como en animales. Así, una exposición continuada a estos factores podría actuar como desencadenante en individuos genéticamente predispuestos, y debería considerarse en el manejo integral de la enfermedad.

En modelos animales, se ha demostrado que el entorno en el que vive un animal puede modular su respuesta al estrés y, en consecuencia, su actividad epiléptica. En un estudio en ratas, (Eraslan et al., 2023) compararon animales sometidos a estrés crónico impredecible en jaulas enriquecidas o estándar. Los resultados mostraron que el entorno influye en la expresión del estrés y que el estrés prolongado afecta a la conducta y al sistema endocrino. Aunque el estudio no evaluó crisis epilépticas directamente, respalda la necesidad de evitar el confinamiento excesivo (por ejemplo, jaulas pequeñas o aislamiento) en mascotas con epilepsia, ya que estos factores podrían agravar la enfermedad. Entre los posibles factores sociales que podrían contribuir al estrés en perros con epilepsia idiopática se encuentran la llegada de otra mascota o un bebé, lo que puede generar competencia por atención o territorio. También influyen los conflictos con otros animales, como peleas o intimidación en parques o en el hogar, así como una falta de socialización previa que dificulte las interacciones con personas u otros perros. Además, cambios repentinos en la dinámica familiar o en la estructura del hogar pueden actuar como desencadenantes de estrés, exacerbando potencialmente las manifestaciones de la enfermedad.

En resumen, el estrés acústico, el entorno restrictivo, el estrés por factores sociales y algunos estímulos sensoriales intensos podrían actuar como precipitantes de crisis en animales epilépticos. Su control, junto al enriquecimiento ambiental y la estabilidad del entorno, son medidas recomendadas para mejorar el bienestar y reducir la frecuencia de las convulsiones.

5.5.2. INFLUENCIA DEL SUEÑO

La privación del sueño es uno de los factores exógenos más reconocidos como desencadenante de crisis epilépticas, tanto en humanos como en perros. Se estima que en humanos está presente como precipitante en aproximadamente el 14 % de los casos, especialmente en formas idiopáticas. Su efecto se atribuye a un desequilibrio en los neurotransmisores excitatorios e inhibitorios, que aumenta la susceptibilidad a las crisis (Hammen et al., 2024).

La relación entre sueño y epilepsia es bidireccional: mientras que ciertos patrones de sueño pueden favorecer la aparición de crisis, la epilepsia puede a su vez alterar la arquitectura y calidad del sueño. En la epilepsia idiopática, las fases de sueño no-REM, especialmente las transiciones entre vigilia y sueño ligero pueden facilitar la actividad epileptiforme debido a la sincronización anormal de las oscilaciones talamocorticales (Steriade, 2003).

Durante el sueño profundo, esta sincronización normalmente favorece procesos como la consolidación de la memoria, pero en personas con epilepsia puede desencadenar crisis, especialmente en epilepsias

de origen genético. Se ha observado que la privación de sueño intensifica estas alteraciones al reducir la inhibición cortical y aumentar la excitabilidad neuronal.

Estudios con video-EEG en humanos (Malow et al., 2002) muestran que las crisis de lóbulo temporal tienden a generalizarse más durante el sueño (35 %) que en vigilia (18 %), y que las crisis frontales son incluso más frecuentes durante el sueño profundo. Aunque no todos los estudios encuentran un aumento significativo en la frecuencia de crisis tras la privación aguda del sueño, sí hay consenso en que el sueño influye en la forma y duración de las crisis, y en su utilidad diagnóstica en EEG.

En perros, aunque los estudios son limitados, se han descrito resultados similares. Una mayor frecuencia y duración de crisis durante el sueño de ondas lentas (fase NREM) en perros con epilepsia idiopática (Mondino et al., 2025), lo que refuerza la similitud con los hallazgos en humanos. A diferencia de estos, los perros no presentan pseudocrisis ni eventos paroxísticos no epilépticos de origen emocional durante el sueño, lo que permite una interpretación más directa de los episodios como actividad epiléptica real.

Por ello, el monitoreo con video-EEG durante el sueño en perros podría ser útil para detectar crisis focales sutiles, mejorar el diagnóstico y ajustar el tratamiento. Además, el hecho de que las crisis sean más prolongadas durante el sueño profundo sugiere la posible necesidad de adaptar las dosis de antiepilépticos en función del ritmo circadiano.

5.5.3. INFLUENCIA DE LA ACTIVIDAD FÍSICA

La actividad física ha sido tradicionalmente vista con cautela en pacientes con epilepsia por el temor a que pudiera desencadenar crisis. Sin embargo, la evidencia actual sugiere que, en la mayoría de los casos, el ejercicio físico moderado no solo no es perjudicial, sino que podría tener efectos antiepilépticos y neuroprotectores.

Existen situaciones excepcionales en las que el ejercicio intenso puede aumentar la susceptibilidad a crisis, especialmente si se acompaña de hipertermia, hipoglucemia o hiponatremia (Arida, 2021). Estos estados fisiológicos alteran la excitabilidad neuronal, aunque los casos de crisis inducidas por ejercicio son raros y dependen de la predisposición individual. En humanos, el ejercicio extremo puede reducir el flujo sanguíneo cerebral, alterar el metabolismo energético y provocar fatiga, factores que ocasionalmente se han asociado con crisis. No obstante, en general, la relación entre ejercicio y aumento de riesgo es débil y poco frecuente.

Sin embargo, la mayoría de los estudios, incluidos los revisados por (Arida, 2021), señalan que el ejercicio moderado y regular puede reducir la frecuencia de crisis, mejorar la plasticidad cerebral, la

actividad del sistema GABAérgico y aumentar la liberación de factores neurotróficos como el BDNF. Estos mecanismos contribuyen a restaurar el equilibrio entre excitación e inhibición neuronal.

Además, el ejercicio también influye en la microbiota intestinal, enriqueciendo su diversidad y aumentando bacterias beneficiosas como *Faecalibacterium prausnitzii* y *Lactobacillus*, las cuales producen SCFAs con efectos antiinflamatorios y neuroprotectores (Monda et al., 2017). Esta interacción con el eje intestino-cerebro podría explicar parte del efecto beneficioso del ejercicio en epilepsia idiopática, tanto humana como canina.

En perros, aunque faltan estudios específicos, se considera plausible que el ejercicio regular y adaptado mejore el control de crisis a través de estos mismos mecanismos, incluyendo la modulación del estrés, la reducción de la inflamación y el fortalecimiento de la barrera intestinal.

Por otra parte, más allá del control de crisis, la actividad física regular mejora síntomas emocionales y cognitivos frecuentes en pacientes con epilepsia, como ansiedad, depresión o alteraciones del aprendizaje. También ayuda a mitigar los efectos secundarios de algunos antiepilépticos, como el aumento de peso o la pérdida de densidad ósea, contribuyendo así a una mejor calidad de vida global.

El ejercicio debe adaptarse a cada paciente según el tipo y frecuencia de las crisis. Se recomienda evitar situaciones extremas como deshidratación o fatiga excesiva, y en casos seleccionados, realizar el ejercicio bajo supervisión. En animales de compañía, proporcionar actividad física moderada, regular y controlada podría ser una herramienta complementaria útil en el manejo de la epilepsia idiopática.

En conjunto, la evidencia sugiere que la actividad física es una estrategia no farmacológica prometedora en la prevención y manejo de la epilepsia. Aunque existen riesgos poco frecuentes asociados al ejercicio intenso, los beneficios del ejercicio moderado superan ampliamente a los posibles efectos adversos, tanto en humanos como potencialmente en perros epilépticos. Se necesitan más estudios específicos en veterinaria para confirmar su eficacia, pero los hallazgos actuales apoyan su inclusión en un enfoque integral de tratamiento.

5.5.4. INFLUENCIA DE LA LUZ

En humanos, aproximadamente el 5 % de los pacientes con epilepsia presentan fotosensibilidad, y entre el 30 % y el 70 % de ellos experimentan crisis desencadenadas por estímulos visuales como luces intermitentes, patrones geométricos o pantallas de TV (Kasteleijn-Nolst Trenite et al., 1987) (Martins da Silva & Leal, 2017). Las frecuencias de luz más epileptogénicas suelen estar entre los 15 y 20 Hz, aunque algunas personas también reaccionan a frecuencias comunes como los 50 Hz (por ejemplo, pantallas CRT antiguas).

Además de la luz intermitente, ciertos patrones visuales (líneas contrastadas, colores alternantes, cambios rápidos) pueden desencadenar crisis. También se ha descrito el fenómeno de autoprovocación (cierre lento de ojos, parpadeo voluntario), que puede inducir crisis en un subgrupo de pacientes. En muchos casos, estos estímulos provocan actividad epiléptica sin síntomas evidentes, lo que complica su detección clínica.

Aunque en perros no se ha descrito de forma sistemática la epilepsia fotosensible, algunos estudios sugieren que ciertos individuos podrían ser sensibles a estímulos visuales intermitentes (luces parpadeantes, pantallas, sombras repetitivas). La observación de comportamientos como mioclonías faciales, parpadeo rápido o evitación de la luz podría indicar esta sensibilidad.

En perros con epilepsia idiopática y crisis de origen desconocido, especialmente si ocurren en momentos concretos del día o en contextos visuales específicos, podría considerarse la evaluación de fotosensibilidad mediante estimulación luminosa asociada a EEG, como ya se hace en humanos. Además, sería útil ajustar el entorno del animal para reducir la exposición a luces artificiales intermitentes o patrones visuales repetitivos.

Aunque no existen estudios específicos sobre tratamientos para epilepsia fotosensible en perros, en humanos se ha utilizado con éxito el valproato. En veterinaria, el bromuro de potasio, con efectos estabilizadores sobre la membrana neuronal, podría ser explorado como alternativa en perros con sospecha de fotosensibilidad.

6. CONCLUSIÓN

El presente trabajo ha permitido evidenciar que la epilepsia idiopática, aunque tradicionalmente considerada como una enfermedad de origen genético (en algunos casos identificados) o idiopático (cuando la causa genética específica no se conocía), está fuertemente influenciada por factores ambientales que actúan como desencadenantes o moduladores de la actividad epiléptica. La hiperexcitabilidad neuronal, las alteraciones en la neurotransmisión sináptica y las mutaciones en genes relacionados con los canales iónicos representan la base fisiopatológica de muchas formas de epilepsia, pero su expresión clínica puede estar condicionada por elementos externos.

Entre estos factores, la contaminación atmosférica, las condiciones climáticas extremas, el ruido, la exposición a la luz solar y las alteraciones en los ritmos circadianos destacan como variables que pueden impactar significativamente en la frecuencia, intensidad y duración de las crisis. Estos estímulos ambientales pueden promover procesos de neuroinflamación, estrés oxidativo y disfunción de la barrera hematoencefálica, lo que a su vez contribuye a una mayor susceptibilidad convulsiva.

Además, se plantea que estos factores pueden interferir en la eficacia de los tratamientos farmacológicos, afectando la farmacocinética o potenciando efectos adversos. Por tanto, el abordaje terapéutico de la epilepsia idiopática no puede limitarse únicamente al tratamiento farmacológico, sino que debe considerar el entorno en el que vive el animal, identificando y controlando posibles factores desencadenantes.

En este sentido, se justifica la necesidad de una medicina veterinaria más personalizada y preventiva, que incluya no solo el diagnóstico genético (cuando sea posible y relevante), sino también una evaluación de los riesgos ambientales. Esta perspectiva puede ayudar a mejorar la calidad de vida de los animales afectados, disminuir la frecuencia de las crisis y optimizar el uso de los fármacos antiepilépticos.

Conclusion:

This study demonstrates that idiopathic epilepsy, though traditionally regarded as a condition of purely genetic or idiopathic origin, is in fact deeply influenced by environmental factors that can trigger or modulate epileptic activity. While neuronal hyperexcitability, altered synaptic transmission, and mutations in ion channel genes form the physiological foundation of many epileptic disorders, the clinical manifestation often depends on external influences.

Among the most relevant environmental factors are air pollution, extreme weather conditions, noise, sunlight exposure, and circadian rhythm disturbances—all of which have been shown to impact the frequency, intensity, and duration of seizures. These stimuli may lead to neuroinflammation, oxidative stress, and blood-brain barrier disruption, ultimately increasing seizure susceptibility.

Furthermore, environmental conditions may interfere with the effectiveness of antiepileptic medications by affecting drug absorption, metabolism, or side effects. Therefore, the therapeutic approach to idiopathic epilepsy should not rely solely on pharmacological treatment but must also consider the animal's living environment and the potential environmental triggers.

This justifies the need for a more personalized and preventive veterinary medicine approach—one that integrates both genetic diagnosis (when feasible and relevant) and environmental risk assessment. Such a perspective can improve the quality of life for affected animals, reduce seizure frequency, and enhance the overall effectiveness of epilepsy management.

7. APRECIACIÓN PERSONAL

La realización de este TFG ha sido una experiencia que valoro mucho a nivel personal. Gracias a este trabajo, he podido amplificar mis conocimientos sobre el ámbito de la epilepsia idiopática en animales de compañía, un tema que desde mucho tiempo despertó mi interés por su frecuencia e importancia en clínica y además de su grande impacto en la calidad de vida de los pacientes. Aunque la información específica sobre animales de compañía es todavía limitada, esta revisión bibliográfica me ha permitido identificar conexiones relevantes entre hallazgos en humanos y modelos animales, extrapolando conocimientos aplicables a la práctica veterinaria. Una de las cosas que más me impactó, es la gran variedad de factores ambientales que tienen un efecto sobre la epilepsia idiopática y cuanto se puede realmente actuar para modular la manifestación de las crisis. Estos descubrimientos, me han proporcionado una diversidad de herramientas teóricas para abordar casos clínicos epilépticos con más perspectiva en mi futuro como veterinaria, integrando no solo el tratamiento farmacológico, sino también estrategias de manejo ambiental. Conceptos como la influencia del estrés, los ritmos circadianos, la contaminación acústica o la microbiota intestinal han ampliado mi comprensión de la enfermedad y serán de gran utilidad en mi futura práctica profesional. Me siento especialmente satisfecha con el proceso de investigación, que ha requerido dedicación, análisis crítico y síntesis de información diversa. A pesar de las limitaciones en la literatura veterinaria específica, el trabajo ha reforzado mi capacidad para buscar evidencias científicas sólidas y aplicarlas en contextos reales. Por último, deseo expresar mi sincero agradecimiento a la Dra. Inmaculada Martín Burriel por su invaluable guía y consejos expertos durante todo el proceso. Su mentoría ha sido fundamental para estructurar este trabajo y alcanzar un nivel de rigor académico del que me siento orgullosa.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Alarcón, R., Giménez, B., Hernández, A. F., López-Villén, A., Parrón, T., García-González, J., & Requena, M. (2023). Occupational exposure to pesticides as a potential risk factor for epilepsy. *NeuroToxicology*, 96, 166–173. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2023.04.012>
- Alengebawry, A., Abdelkhalek, S. T., Qureshi, S. R., & Wang, M. Q. (2021). Heavy metals and pesticides toxicity in agricultural soil and plants: Ecological risks and human health implications. In *Toxics* (Vol. 9, Issue 3, pp. 1–34). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/toxics9030042>
- Altimiras-Roset, J., Brunet-Gómez, A., Aragonès, J. M., & Roura-Poch, P. (2014). [Influence of meteorological and chronological factors in epilepsy]. *Revista de Neurologia*, 59(8), 345–348.
- Arida, R. M. (2021). Physical exercise and seizure activity. In *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease* (Vol. 1867, Issue 1). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165979>
- Bagheri, S., Heydari, A., Alinaghipour, A., & Salami, M. (2019). Effect of probiotic supplementation on seizure activity and cognitive performance in PTZ-induced chemical kindling. *Epilepsy & Behavior*, 95, 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.03.038>
- Bao, X., Tian, X., Yang, C., Li, Y., & Hu, Y. (2019). Association between ambient air pollution and hospital admission for epilepsy in Eastern China. *Epilepsy Research*, 152, 52–58. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.02.012>
- Baxendale, S. A. (2011). Light therapy as a treatment for epilepsy. *Medical Hypotheses*, 76(5), 661–664. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.01.025>
- Brás, P. C., Barros, A., Vaz, S., Sequeira, J., Melancia, D., Fernandes, A., de Sousa, A., Dias, S. P., Menezes Cordeiro, I., & Manita, M. (2018). Influence of weather on seizure frequency - Clinical experience in the emergency room of a tertiary hospital. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 86, 25–30. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.07.010>
- Bride, M. E., Samarani, F., Grant, L. E., & James, F. M. K. (2024). Canine epilepsy/seizure occurrence in primary care and referral populations: a look into the epidemiology across countries. In *Frontiers in Veterinary Science* (Vol. 11). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1455468>
- Castel-Branco, M. M., Alves, G. L., Figueiredo, I. V., Falcão, A. C., & Caramona, M. M. (2009). The maximal electroshock seizure (MES) model in the preclinical assessment of potential new antiepileptic drugs. In *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* (Vol. 31, Issue 2, pp. 101–106). <https://doi.org/10.1358/mf.2009.31.2.1338414>
- Chang, K. C., Wu, T. H., Fann, J. C. Y., Chen, S. L. sheng, Yen, A. M. F., Chiu, S. Y. H., Liu, F. C., Chen, H. H., & Liou, H. H. (2019). Low ambient temperature as the only meteorological risk factor of seizure occurrence: A multivariate study. *Epilepsy and Behavior*, 100. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.04.036>
- Chen, T. S., Lai, M. C., Huang, H. Y. I., Wu, S. N., & Huang, C. W. (2022). Immunity, Ion Channels and Epilepsy. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 12). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms23126446>
- Choi, J., & Koh, S. (2008). Role of brain inflammation in epileptogenesis. In *Yonsei Medical Journal* (Vol. 49, Issue 1, pp. 1–18). <https://doi.org/10.3349/ymj.2008.49.1.1>
- Cohn, D. F. (1982). Is there a climatic influence on the blood level of anticonvulsive drugs? *Medical Hypotheses*, 8(4), 427–430. [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(82\)90037-8](https://doi.org/10.1016/0306-9877(82)90037-8)
- Dahlin, M., & Prast-Nielsen, S. (2019). The gut microbiome and epilepsy. *EBioMedicine*, 44, 741–746. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.05.024>

- Del Giacco, S. R., Bakirtas, A., Bel, E., Custovic, A., Diamant, Z., Hamelmann, E., Heffler, E., Kalayci, Ö., Saglani, S., Sergejeva, S., Seys, S., Simpson, A., & Bjermer, L. (2017). Allergy in severe asthma. *Allergy*, 72(2), 207–220. <https://doi.org/10.1111/all.13072>
- den Heijer, J. M., Otte, W. M., van Diessen, E., van Campen, J. S., Lorraine Hompe, E., Jansen, F. E., Joels, M., Braun, K. P. J., Sander, J. W., & Zijlmans, M. (2018). The relation between cortisol and functional connectivity in people with and without stress-sensitive epilepsy. *Epilepsia*, 59(1), 179–189. <https://doi.org/10.1111/epi.13947>
- Distribution of Seizure Precipitants Among Epilepsy Syndromes. (2000). *Epilepsia*, 41(12), 1534–1539. <https://doi.org/10.1111/j.1499-1654.2000.001534.x>
- Eraslan, E., Castelhana-Carlos, M. J., Amorim, L., Soares-Cunha, C., Rodrigues, A. J., & Sousa, N. (2023). Home-cage behavior is impacted by stress exposure in rats. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 17. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2023.1195011>
- Espinosa-garcia, C., Zeleke, H., & Rojas, A. (2021). Impact of stress on epilepsy: Focus on neuroinflammation— a mini review. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 8). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms22084061>
- Fröhlich, F., Timofeev, I., Sejnowski, T. J., & Bazhenov, M. (2007). *f:\I-new folder structure\2-pagination\els-uk\cnu\latex-h8339\ch26-h8339.dvi*. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs165/en>
- García-Belenguier, S., Grasa, L., Valero, O., Palacio, J., Luño, I., & Rosado, B. (2021). Gut microbiota in canine idiopathic epilepsy: Effects of disease and treatment. *Animals*, 11(11). <https://doi.org/10.3390/ani11113121>
- Gómez-Eguilaz, M., Ramón-Trapero, J. L., Pérez-Martínez, L., & Blanco, J. R. (2018). The beneficial effect of probiotics as a supplementary treatment in drug-resistant epilepsy: a pilot study. *Beneficial Microbes*, 9(6), 875–882. <https://doi.org/10.3920/BM2018.0018>
- Gonzalez-Ramirez, M., Salgado-Ceballos, H., Orozco-Suarez, S. A., & Rocha, L. (2009). Hyperthermic seizures and hyperthermia in immature rats modify the subsequent pentylenetetrazole-induced seizures. *Seizure*, 18(7), 533–536. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2009.04.011>
- Gudden, J., Arias Vasquez, A., & Bloemendaal, M. (2021). The effects of intermittent fasting on brain and cognitive function. In *Nutrients* (Vol. 13, Issue 9). MDPI. <https://doi.org/10.3390/nu13093166>
- Gulcebi, M. I., Bartolini, E., Lee, O., Lisgaras, C. P., Onat, F., Mifsud, J., Striano, P., Vezzani, A., Hildebrand, M. S., Jimenez-Jimenez, D., Junck, L., Lewis-Smith, D., Scheffer, I. E., Thijs, R. D., Zuberi, S. M., Blenkinsop, S., Fowler, H. J., Foley, A., Sisodiya, S. M., ... Zara, F. (2021). Climate change and epilepsy: Insights from clinical and basic science studies. In *Epilepsy and Behavior* (Vol. 116). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107791>
- Hammen, T., Treib, S., Treib, P., Stefan, H., Hamer, H. M., Landwehr, R., Lohmann, L., Koch, S., Treib, J., & Adler, W. (2024). The Influence of Climatic Factors on the Provocation of Epileptic Seizures. *Journal of Clinical Medicine*, 13(12). <https://doi.org/10.3390/jcm13123404>
- Hjortebjerg, D., Nybo Andersen, A.-M., Ketznel, M., Raaschou-Nielsen, O., & Sørensen, M. (2018). Exposure to traffic noise and air pollution and risk for febrile seizure: a cohort study. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 44(5), 539–546. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3724>
- Hsiao, E. Y., McBride, S. W., Hsien, S., Sharon, G., Hyde, E. R., McCue, T., Codelli, J. A., Chow, J., Reisman, S. E., Petrosino, J. F., Patterson, P. H., & Mazmanian, S. K. (2013). Microbiota Modulate Behavioral and Physiological Abnormalities Associated with Neurodevelopmental Disorders. *Cell*, 155(7), 1451–1463. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.024>

- Institut du Cerveau. (n.d.). *Mécanismes biologiques de l'épilepsie*. Mécanismes Biologiques de l'épilepsie.
- Kasteleijn-Nolst Trenite, D. G. A., Binnie, C. D., & Meinardi, H. (1987). Photosensitive patients: symptoms and signs during intermittent photic stimulation and their relation to seizures in daily life Patient and methods. In *Neurosurgery, and Psychiatry* (Vol. 50).
- Kirchoff, N. S., Udell, M. A. R., & Sharpton, T. J. (2019). The gut microbiome correlates with conspecific aggression in a small population of rescued dogs (*Canis familiaris*). *PeerJ*, 7, e6103. <https://doi.org/10.7717/peerj.6103>
- Law, T. H., Davies, E. S. S., Pan, Y., Zanghi, B., Want, E., & Volk, H. A. (2015). A randomised trial of a medium-chain TAG diet as treatment for dogs with idiopathic epilepsy. *British Journal of Nutrition*, 114(9), 1438–1447. <https://doi.org/10.1017/S000711451500313X>
- Lee, K. S., Min, W. K., Choi, Y. J., Jin, S., Park, K. H., & Kim, S. (2023). The Effect of Maternal Exposure to Air Pollutants and Heavy Metals during Pregnancy on the Risk of Neurological Disorders Using the National Health Insurance Claims Data of South Korea. *Medicina (Lithuania)*, 59(5). <https://doi.org/10.3390/medicina59050951>
- Lerche, H., Shah, M., Beck, H., Noebels, J., Johnston, D., & Vincent, A. (2013). Ion channels in genetic and acquired forms of epilepsy. *The Journal of Physiology*, 591(4), 753–764. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.240606>
- Löscher, W., & Fiedler, M. (2000). The role of technical, biological, and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs. VII. Seasonal influences on anticonvulsant drug actions in mouse models of generalized seizures. *Epilepsy Research*, 38(2–3), 231–248. [https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(99\)00095-9](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(99)00095-9)
- Luengo, A., Parra, J., Colás, J., Ramos, F., Carreras, T., Fernández-Pozos, M. J., Muñoz, A., & Hernando, V. (2001). ORIGINAL COMMUNICATION Prevalence of Epilepsy in Northeast Madrid. In *J Neurol* (Vol. 248).
- Malow, B. A., Passaro, E., Milling, C., Minecan, D. N., & Levy, K. (2002). Sleep deprivation does not affect seizure frequency during inpatient video-EEG monitoring. *Neurology*, 59(9), 1371–1374. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000031810.15811.9E>
- Martins da Silva, A., & Leal, B. (2017). Photosensitivity and epilepsy: Current concepts and perspectives—A narrative review. In *Seizure* (Vol. 50, pp. 209–218). W.B. Saunders Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.04.001>
- Mody, I. (1998). *Ion Channels in Epilepsy* (pp. 199–226). [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(08\)60611-X](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(08)60611-X)
- Monda, V., Villano, I., Messina, A., Valenzano, A., Esposito, T., Moscatelli, F., Viggiano, A., Cibelli, G., Chieffi, S., Monda, M., & Messina, G. (2017). Exercise modifies the gut microbiota with positive health effects. In *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (Vol. 2017). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2017/3831972>
- Mondino, A., Nettifee, J., & Muñana, K. R. (2025). An Exploratory Study on the Relationship Between Idiopathic Epilepsy and Sleep in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 39(2). <https://doi.org/10.1111/jvim.70026>
- Motta, E., Gołba, A., Bal, A., Kazibutowska, Z., & Strzala-Orzeł, M. (2011). Seizure frequency and bioelectric brain activity in epileptic patients in stable and unstable atmospheric pressure and temperature in different seasons of the year – a preliminary report. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 45(6), 561–566. [https://doi.org/10.1016/S0028-3843\(14\)60123-7](https://doi.org/10.1016/S0028-3843(14)60123-7)
- Navarro, Á., Directores, M., Alarcón, R., María Del Mar, R., & Mullor, R. (2019). *UNIVERSIDAD DE ALMERÍA Facultad de Ciencias de la Educación, Enfermería y Fisioterapia División de Enfermería y Fisioterapia TESIS DOCTORAL ASOCIACIÓN ENTRE LA EXPOSICIÓN AMBIENTAL Y OCUPACIONAL A PLAGUICIDAS Y LA*

EPILEPSIA ASSOCIATION BETWEEN ENVIRONMENTAL AND OCCUPATIONAL EXPOSURE TO PESTICIDES AND EPILEPSY Doctorando.

- Oyrer, J., Maljevic, S., Scheffer, I. E., Berkovic, S. F., Petrou, S., & Reid, C. A. (2018). Ion channels in genetic epilepsy: From genes and mechanisms to disease-targeted therapies. *Pharmacological Reviews*, 70(1), 142–173. <https://doi.org/10.1124/pr.117.014456>
- Packer, R. M. A., Law, T. H., Davies, E., Zanghi, B., Pan, Y., & Volk, H. A. (2016). Effects of a ketogenic diet on ADHD-like behavior in dogs with idiopathic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 55, 62–68. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.11.014>
- Parnas, J., Flachs, H., Gram, L., & Wuurtz-Jørgensen, A. (2009). Excretion of antiepileptic drugs in sweat. *Acta Neurologica Scandinavica*, 58(3), 197–204. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1978.tb02879.x>
- Patterson, E. N. E. (2013). Epileptogenesis and companion animals. *Topics in Companion Animal Medicine*, 28(2), 42–45. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2013.06.010>
- Pilla, R., Law, T. H., Pan, Y., Zanghi, B. M., Li, Q., Want, E. J., Lidbury, J. A., Steiner, J. M., Suchodolski, J. S., & Volk, H. A. (2020). The Effects of a Ketogenic Medium-Chain Triglyceride Diet on the Feces in Dogs With Idiopathic Epilepsy. *Frontiers in Veterinary Science*, 7. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.541547>
- Pinzón Acevedo, A., Alonso Colón, M., M., L. G. C., Padrón Monedero, A., Díaz, J., & Aledo Serrano, Á. (2023). *Asociación de ruido, contaminación ambiental y olas de calor con ingresos hospitalarios por epilepsia*. *Neurology Perspectives*, 3(S1), 239.
- Pitkänen, A., Lukasiuk, K., Edward Dudek, F., & Staley, K. J. (2015). Epileptogenesis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(10). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022822>
- Pollandt, S., & Bleck, T. P. (2018). Thermoregulation in epilepsy. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 157, pp. 737–747). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64074-1.00045-8>
- Quigg, M., Clayburn, H., Straume, M., Menaker, M., & Bertram, E. H. (2000). Effects of circadian regulation and rest-activity state on spontaneous seizures in a rat model of limbic epilepsy. *Epilepsia*, 41(5), 502–509. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00202.x>
- Rainesalo, Sirpa. (2004). *GABA and glutamate in human epilepsy : studies on the platelet model*. The University of Tampere.
- Rakers, F., Walther, M., Schiffner, R., Rupprecht, S., Rasche, M., Kockler, M., Witte, O. W., Schlattmann, P., & Schwab, M. (2017). Weather as a risk factor for epileptic seizures: A case-crossover study. *Epilepsia*, 58(7), 1287–1295. <https://doi.org/10.1111/epi.13776>
- Robel, S., & Sontheimer, H. (2015). Glia as drivers of abnormal neuronal activity. In *Nature Neuroscience* (Vol. 19, Issue 1, pp. 28–33). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nn.4184>
- Scorza, F. A., Cysneiros, R. M., Arida, R. M., Terra, Rabello, V. D., Gmm, Albuquerque, M., & Cavalheiro, E. A. (2010). Fish consumption, contaminants and sudden unexpected death in epilepsy: many more benefits than risks. In *J. Biol* (Vol. 70, Issue 3).
- Scorza, F. A., Wuo-Silva, R., Ciconelli, R. M., Finsterer, J., & Chaddad-Neto, F. (2024). What is pesticide-induced epilepsy? In *Clinics* (Vol. 79). Universidade de Sao Paulo. Museu de Zoologia. <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2024.100515>
- Sharma, R., Schinasi, L. H., Lee, B. K., Weuve, J., Weisskopf, M. G., Sheffield, P. E., & Clougherty, J. E. (2025). Air Pollution and Temperature in Seizures and Epilepsy: A Scoping Review of Epidemiological Studies. In *Current Environmental Health Reports* (Vol. 12, Issue 1). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s40572-024-00466-3>

- Shihab, N., Bowen, J., & Volk, H. A. (2011). Behavioral changes in dogs associated with the development of idiopathic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 21(2), 160–167. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.03.018>
- Shimada, T., & Yamagata, K. (2018). Pentylenetetrazole-induced kindling mouse model. *Journal of Visualized Experiments*, 2018(136). <https://doi.org/10.3791/56573>
- Steriade, M. (2003). *Neuronal substrates of sleep and epilepsy*. Cambridge University Press.
- Sun, L., Gilligan, J., Staber, C., Schutte, R. J., Nguyen, V., O'Dowd, D. K., & Reenan, R. (2012). A knock-in model of human epilepsy in *Drosophila* reveals a novel cellular mechanism associated with heat-induced seizure. *Journal of Neuroscience*, 32(41), 14146–14155. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2932-12.2012>
- Tang, P., Guo, X., Chong, L., & Li, R. (2023). Mendelian randomization study shows a causal effect of asthma on epilepsy risk. *Frontiers in Immunology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1071580>
- Trejo Medinilla, Barajas Vázquez, G. E., Ramírez Alvarado, E. D., Barbosa Cisneros, O. Y., & Sánchez Rodríguez, S. H. (2005). *Archivos de Medicina Asociación Española de Médicos Internos Residentes ISSN (Versión impresa): 1698-9465 ESPAÑA*. <http://redalyc.uaemex.mx>
- van Campen, J. S., Hompe, E. L., Jansen, F. E., Velis, D. N., Otte, W. M., van de Berg, F., Braun, K. P. J., Visser, G. H., Sander, J. W., Joels, M., & Zijlmans, M. (2016). Cortisol fluctuations relate to interictal epileptiform discharges in stress sensitive epilepsy. *Brain*, 139(6), 1673–1679. <https://doi.org/10.1093/brain/aww071>
- Wang, P., Saraswati, S., Guan, Z., Watkins, C. J., Wurtman, R. J., & Littleton, J. T. (2004). A *Drosophila* temperature-sensitive seizure mutant in phosphoglycerate kinase disrupts ATP generation and alters synaptic function. *Journal of Neuroscience*, 24(19), 4518–4529. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0542-04.2004>
- Yuen, A. W. C., & Sander, J. W. (2014). Rationale for using intermittent calorie restriction as a dietary treatment for drug resistant epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 33, 110–114. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.02.026>
- Zhao, W., Xie, C., Zhang, X., Liu, J., Liu, J., & Xia, Z. (2023). Advances in the mTOR signaling pathway and its inhibitor rapamycin in epilepsy. In *Brain and Behavior* (Vol. 13, Issue 6). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/brb3.2995>
- Alarcón, R., Giménez, B., Hernández, A. F., López-Villén, A., Parrón, T., García-González, J., & Requena, M. (2023). Occupational exposure to pesticides as a potential risk factor for epilepsy. *NeuroToxicology*, 96, 166–173. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2023.04.012>
- Alengebawy, A., Abdelkhalek, S. T., Qureshi, S. R., & Wang, M. Q. (2021). Heavy metals and pesticides toxicity in agricultural soil and plants: Ecological risks and human health implications. In *Toxics* (Vol. 9, Issue 3, pp. 1–34). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/toxics9030042>
- Altimiras-Roset, J., Brunet-Gómez, A., Aragonès, J. M., & Roura-Poch, P. (2014). [Influence of meteorological and chronological factors in epilepsy]. *Revista de Neurologia*, 59(8), 345–348.
- Arida, R. M. (2021). Physical exercise and seizure activity. In *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease* (Vol. 1867, Issue 1). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165979>
- Bagheri, S., Heydari, A., Alinaghipour, A., & Salami, M. (2019). Effect of probiotic supplementation on seizure activity and cognitive performance in PTZ-induced chemical kindling. *Epilepsy & Behavior*, 95, 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.03.038>

- Bao, X., Tian, X., Yang, C., Li, Y., & Hu, Y. (2019). Association between ambient air pollution and hospital admission for epilepsy in Eastern China. *Epilepsy Research*, 152, 52–58. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.02.012>
- Baxendale, S. A. (2011). Light therapy as a treatment for epilepsy. *Medical Hypotheses*, 76(5), 661–664. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.01.025>
- Brás, P. C., Barros, A., Vaz, S., Sequeira, J., Melancia, D., Fernandes, A., de Sousa, A., Dias, S. P., Menezes Cordeiro, I., & Manita, M. (2018). Influence of weather on seizure frequency - Clinical experience in the emergency room of a tertiary hospital. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 86, 25–30. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.07.010>
- Bride, M. E., Samarani, F., Grant, L. E., & James, F. M. K. (2024). Canine epilepsy/seizure occurrence in primary care and referral populations: a look into the epidemiology across countries. In *Frontiers in Veterinary Science* (Vol. 11). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1455468>
- Castel-Branco, M. M., Alves, G. L., Figueiredo, I. V., Falcão, A. C., & Caramona, M. M. (2009). The maximal electroshock seizure (MES) model in the preclinical assessment of potential new antiepileptic drugs. In *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* (Vol. 31, Issue 2, pp. 101–106). <https://doi.org/10.1358/mf.2009.31.2.1338414>
- Chang, K. C., Wu, T. H., Fann, J. C. Y., Chen, S. L. sheng, Yen, A. M. F., Chiu, S. Y. H., Liu, F. C., Chen, H. H., & Liou, H. H. (2019). Low ambient temperature as the only meteorological risk factor of seizure occurrence: A multivariate study. *Epilepsy and Behavior*, 100. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.04.036>
- Chen, T. S., Lai, M. C., Huang, H. Y. I., Wu, S. N., & Huang, C. W. (2022). Immunity, Ion Channels and Epilepsy. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 12). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms23126446>
- Choi, J., & Koh, S. (2008). Role of brain inflammation in epileptogenesis. In *Yonsei Medical Journal* (Vol. 49, Issue 1, pp. 1–18). <https://doi.org/10.3349/ymj.2008.49.1.1>
- Cohn, D. F. (1982). Is there a climatic influence on the blood level of anticonvulsive drugs? *Medical Hypotheses*, 8(4), 427–430. [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(82\)90037-8](https://doi.org/10.1016/0306-9877(82)90037-8)
- Dahlin, M., & Prast-Nielsen, S. (2019). The gut microbiome and epilepsy. *EBioMedicine*, 44, 741–746. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.05.024>
- Del Giacco, S. R., Bakirtas, A., Bel, E., Custovic, A., Diamant, Z., Hamelmann, E., Heffler, E., Kalayci, Ö., Saglani, S., Sergejeva, S., Seys, S., Simpson, A., & Bjermer, L. (2017). Allergy in severe asthma. *Allergy*, 72(2), 207–220. <https://doi.org/10.1111/all.13072>
- den Heijer, J. M., Otte, W. M., van Diessen, E., van Campen, J. S., Lorraine Hompe, E., Jansen, F. E., Joels, M., Braun, K. P. J., Sander, J. W., & Zijlmans, M. (2018). The relation between cortisol and functional connectivity in people with and without stress-sensitive epilepsy. *Epilepsia*, 59(1), 179–189. <https://doi.org/10.1111/epi.13947>
- Distribution of Seizure Precipitants Among Epilepsy Syndromes. (2000). *Epilepsia*, 41(12), 1534–1539. <https://doi.org/10.1111/j.1499-1654.2000.001534.x>
- Eraslan, E., Castelhana-Carlos, M. J., Amorim, L., Soares-Cunha, C., Rodrigues, A. J., & Sousa, N. (2023). Home-cage behavior is impacted by stress exposure in rats. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 17. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2023.1195011>
- Espinosa-garcia, C., Zeleke, H., & Rojas, A. (2021). Impact of stress on epilepsy: Focus on neuroinflammation— a mini review. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 8). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms22084061>
- Fröhlich, F., Timofeev, I., Sejnowski, T. J., & Bazhenov, M. (2007). *f:\I-new folder structure\2-pagination\els-uk\cnu\latex-h8339\ch26-h8339.dvi*. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs165/en>

- García-Belenguer, S., Grasa, L., Valero, O., Palacio, J., Luño, I., & Rosado, B. (2021). Gut microbiota in canine idiopathic epilepsy: Effects of disease and treatment. *Animals*, 11(11). <https://doi.org/10.3390/ani11113121>
- Gómez-Eguilaz, M., Ramón-Trapero, J. L., Pérez-Martínez, L., & Blanco, J. R. (2018). The beneficial effect of probiotics as a supplementary treatment in drug-resistant epilepsy: a pilot study. *Beneficial Microbes*, 9(6), 875–882. <https://doi.org/10.3920/BM2018.0018>
- Gonzalez-Ramirez, M., Salgado-Ceballos, H., Orozco-Suarez, S. A., & Rocha, L. (2009). Hyperthermic seizures and hyperthermia in immature rats modify the subsequent pentylenetetrazole-induced seizures. *Seizure*, 18(7), 533–536. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2009.04.011>
- Gudden, J., Arias Vasquez, A., & Bloemendaal, M. (2021). The effects of intermittent fasting on brain and cognitive function. In *Nutrients* (Vol. 13, Issue 9). MDPI. <https://doi.org/10.3390/nu13093166>
- Gulcebi, M. I., Bartolini, E., Lee, O., Lisgaras, C. P., Onat, F., Mifsud, J., Striano, P., Vezzani, A., Hildebrand, M. S., Jimenez-Jimenez, D., Junck, L., Lewis-Smith, D., Scheffer, I. E., Thijs, R. D., Zuberi, S. M., Blenkinsop, S., Fowler, H. J., Foley, A., Sisodiya, S. M., ... Zara, F. (2021). Climate change and epilepsy: Insights from clinical and basic science studies. In *Epilepsy and Behavior* (Vol. 116). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107791>
- Hammen, T., Treib, S., Treib, P., Stefan, H., Hamer, H. M., Landwehr, R., Lohmann, L., Koch, S., Treib, J., & Adler, W. (2024). The Influence of Climatic Factors on the Provocation of Epileptic Seizures. *Journal of Clinical Medicine*, 13(12). <https://doi.org/10.3390/jcm13123404>
- Hjortebjerg, D., Nybo Andersen, A.-M., Ketznel, M., Raaschou-Nielsen, O., & Sørensen, M. (2018). Exposure to traffic noise and air pollution and risk for febrile seizure: a cohort study. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 44(5), 539–546. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3724>
- Hsiao, E. Y., McBride, S. W., Hsien, S., Sharon, G., Hyde, E. R., McCue, T., Codelli, J. A., Chow, J., Reisman, S. E., Petrosino, J. F., Patterson, P. H., & Mazmanian, S. K. (2013). Microbiota Modulate Behavioral and Physiological Abnormalities Associated with Neurodevelopmental Disorders. *Cell*, 155(7), 1451–1463. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.024>
- Institut du Cerveau. (n.d.). *Mécanismes biologiques de l'épilepsie*. Mécanismes Biologiques de l'épilepsie.
- Kasteleijn-Nolst Trenite, D. G. A., Binnie, C. D., & Meinardi, H. (1987). Photosensitive patients: symptoms and signs during intermittent photic stimulation and their relation to seizures in daily life Patient and methods. In *Neurosurgery, and Psychiatry* (Vol. 50).
- Kirchoff, N. S., Udell, M. A. R., & Sharpton, T. J. (2019). The gut microbiome correlates with conspecific aggression in a small population of rescued dogs (*Canis familiaris*). *PeerJ*, 7, e6103. <https://doi.org/10.7717/peerj.6103>
- Law, T. H., Davies, E. S. S., Pan, Y., Zanghi, B., Want, E., & Volk, H. A. (2015). A randomised trial of a medium-chain TAG diet as treatment for dogs with idiopathic epilepsy. *British Journal of Nutrition*, 114(9), 1438–1447. <https://doi.org/10.1017/S000711451500313X>
- Lee, K. S., Min, W. K., Choi, Y. J., Jin, S., Park, K. H., & Kim, S. (2023). The Effect of Maternal Exposure to Air Pollutants and Heavy Metals during Pregnancy on the Risk of Neurological Disorders Using the National Health Insurance Claims Data of South Korea. *Medicina (Lithuania)*, 59(5). <https://doi.org/10.3390/medicina59050951>

- Lerche, H., Shah, M., Beck, H., Noebels, J., Johnston, D., & Vincent, A. (2013). Ion channels in genetic and acquired forms of epilepsy. *The Journal of Physiology*, 591(4), 753–764. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.240606>
- Löscher, W., & Fiedler, M. (2000). The role of technical, biological, and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs. VII. Seasonal influences on anticonvulsant drug actions in mouse models of generalized seizures. *Epilepsy Research*, 38(2–3), 231–248. [https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(99\)00095-9](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(99)00095-9)
- Luengo, A., Parra, J., Colás, J., Ramos, F., Carreras, T., Fernández-Pozos, M. J., Muñoz, A., & Hernando, V. (2001). ORIGINAL COMMUNICATION Prevalence of Epilepsy in Northeast Madrid. In *J Neurol* (Vol. 248).
- Malow, B. A., Passaro, E., Milling, C., Minecan, D. N., & Levy, K. (2002). Sleep deprivation does not affect seizure frequency during inpatient video-EEG monitoring. *Neurology*, 59(9), 1371–1374. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000031810.15811.9E>
- Martins da Silva, A., & Leal, B. (2017). Photosensitivity and epilepsy: Current concepts and perspectives—A narrative review. In *Seizure* (Vol. 50, pp. 209–218). W.B. Saunders Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.04.001>
- Mody, I. (1998). *Ion Channels in Epilepsy* (pp. 199–226). [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(08\)60611-X](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(08)60611-X)
- Monda, V., Villano, I., Messina, A., Valenzano, A., Esposito, T., Moscatelli, F., Viggiano, A., Cibelli, G., Chieffi, S., Monda, M., & Messina, G. (2017). Exercise modifies the gut microbiota with positive health effects. In *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (Vol. 2017). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2017/3831972>
- Mondino, A., Nettifee, J., & Muñana, K. R. (2025). An Exploratory Study on the Relationship Between Idiopathic Epilepsy and Sleep in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 39(2). <https://doi.org/10.1111/jvim.70026>
- Motta, E., Gołba, A., Bal, A., Kazibutowska, Z., & Strzala-Orzeł, M. (2011). Seizure frequency and bioelectric brain activity in epileptic patients in stable and unstable atmospheric pressure and temperature in different seasons of the year – a preliminary report. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 45(6), 561–566. [https://doi.org/10.1016/S0028-3843\(14\)60123-7](https://doi.org/10.1016/S0028-3843(14)60123-7)
- Navarro, Á., Directores, M., Alarcón, R., María Del Mar, R., & Mullor, R. (2019). *UNIVERSIDAD DE ALMERÍA Facultad de Ciencias de la Educación, Enfermería y Fisioterapia División de Enfermería y Fisioterapia TESIS DOCTORAL ASOCIACIÓN ENTRE LA EXPOSICIÓN AMBIENTAL Y OCUPACIONAL A PLAGUICIDAS Y LA EPILEPSIA ASSOCIATION BETWEEN ENVIRONMENTAL AND OCCUPATIONAL EXPOSURE TO PESTICIDES AND EPILEPSY Doctorando.*
- Oyrer, J., Maljevic, S., Scheffer, I. E., Berkovic, S. F., Petrou, S., & Reid, C. A. (2018). Ion channels in genetic epilepsy: From genes and mechanisms to disease-targeted therapies. *Pharmacological Reviews*, 70(1), 142–173. <https://doi.org/10.1124/pr.117.014456>
- Packer, R. M. A., Law, T. H., Davies, E., Zanghi, B., Pan, Y., & Volk, H. A. (2016). Effects of a ketogenic diet on ADHD-like behavior in dogs with idiopathic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 55, 62–68. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.11.014>
- Parnas, J., Flachs, H., Gram, L., & Wuurtz-Jørgensen, A. (2009). Excretion of antiepileptic drugs in sweat. *Acta Neurologica Scandinavica*, 58(3), 197–204. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1978.tb02879.x>
- Patterson, E. N. E. (2013). Epileptogenesis and companion animals. *Topics in Companion Animal Medicine*, 28(2), 42–45. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2013.06.010>
- Pilla, R., Law, T. H., Pan, Y., Zanghi, B. M., Li, Q., Want, E. J., Lidbury, J. A., Steiner, J. M., Suchodolski, J. S., & Volk, H. A. (2020). The Effects of a Ketogenic Medium-Chain

- Triglyceride Diet on the Feces in Dogs With Idiopathic Epilepsy. *Frontiers in Veterinary Science*, 7. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.541547>
- Pinzón Acevedo, A., Alonso Colón, M., M., L. G. C., Padrón Monedero, A., Díaz, J., & Aledo Serrano, Á. (2023). *Asociación de ruido, contaminación ambiental y olas de calor con ingresos hospitalarios por epilepsia*. *Neurology Perspectives*, 3(S1), 239.
- Pitkänen, A., Lukasiuk, K., Edward Dudek, F., & Staley, K. J. (2015). Epileptogenesis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(10). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022822>
- Pollandt, S., & Bleck, T. P. (2018). Thermoregulation in epilepsy. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 157, pp. 737–747). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64074-1.00045-8>
- Quigg, M., Clayburn, H., Straume, M., Menaker, M., & Bertram, E. H. (2000). Effects of circadian regulation and rest-activity state on spontaneous seizures in a rat model of limbic epilepsy. *Epilepsia*, 41(5), 502–509. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00202.x>
- Rainesalo, Sirpa. (2004). *GABA and glutamate in human epilepsy : studies on the platelet model*. The University of Tampere.
- Rakers, F., Walther, M., Schiffner, R., Rupprecht, S., Rasche, M., Kockler, M., Witte, O. W., Schlattmann, P., & Schwab, M. (2017). Weather as a risk factor for epileptic seizures: A case-crossover study. *Epilepsia*, 58(7), 1287–1295. <https://doi.org/10.1111/epi.13776>
- Robel, S., & Sontheimer, H. (2015). Glia as drivers of abnormal neuronal activity. In *Nature Neuroscience* (Vol. 19, Issue 1, pp. 28–33). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nn.4184>
- Scorza, F. A., Cysneiros, R. M., Arida, R. M., Terra, Rabello, V. D., Gmm, Albuquerque, M., & Cavalheiro, E. A. (2010). Fish consumption, contaminants and sudden unexpected death in epilepsy: many more benefits than risks. In *J. Biol* (Vol. 70, Issue 3).
- Scorza, F. A., Wuo-Silva, R., Ciconelli, R. M., Finsterer, J., & Chaddad-Neto, F. (2024). What is pesticide-induced epilepsy? In *Clinics* (Vol. 79). Universidade de Sao Paulo. Museu de Zoologia. <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2024.100515>
- Sharma, R., Schinasi, L. H., Lee, B. K., Weuve, J., Weisskopf, M. G., Sheffield, P. E., & Clougherty, J. E. (2025). Air Pollution and Temperature in Seizures and Epilepsy: A Scoping Review of Epidemiological Studies. In *Current Environmental Health Reports* (Vol. 12, Issue 1). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s40572-024-00466-3>
- Shihab, N., Bowen, J., & Volk, H. A. (2011). Behavioral changes in dogs associated with the development of idiopathic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 21(2), 160–167. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.03.018>
- Shimada, T., & Yamagata, K. (2018). Pentylenetetrazole-induced kindling mouse model. *Journal of Visualized Experiments*, 2018(136). <https://doi.org/10.3791/56573>
- Steriade, M. (2003). *Neuronal substrates of sleep and epilepsy*. Cambridge University Press.
- Sun, L., Gilligan, J., Staber, C., Schutte, R. J., Nguyen, V., O'Dowd, D. K., & Reenan, R. (2012). A knock-in model of human epilepsy in *Drosophila* reveals a novel cellular mechanism associated with heat-induced seizure. *Journal of Neuroscience*, 32(41), 14146–14155. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2932-12.2012>
- Tang, P., Guo, X., Chong, L., & Li, R. (2023). Mendelian randomization study shows a causal effect of asthma on epilepsy risk. *Frontiers in Immunology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1071580>
- Trejo Medinilla, Barajas Vázquez, G. E., Ramírez Alvarado, E. D., Barbosa Cisneros, O. Y., & Sánchez Rodríguez, S. H. (2005). *Archivos de Medicina Asociación Española de*

- van Campen, J. S., Hompe, E. L., Jansen, F. E., Velis, D. N., Otte, W. M., van de Berg, F., Braun, K. P. J., Visser, G. H., Sander, J. W., Joels, M., & Zijlmans, M. (2016). Cortisol fluctuations relate to interictal epileptiform discharges in stress sensitive epilepsy. *Brain*, 139(6), 1673–1679. <https://doi.org/10.1093/brain/aww071>
- Wang, P., Saraswati, S., Guan, Z., Watkins, C. J., Wurtman, R. J., & Littleton, J. T. (2004). A *Drosophila* temperature-sensitive seizure mutant in phosphoglycerate kinase disrupts ATP generation and alters synaptic function. *Journal of Neuroscience*, 24(19), 4518–4529. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0542-04.2004>
- Yuen, A. W. C., & Sander, J. W. (2014). Rationale for using intermittent calorie restriction as a dietary treatment for drug resistant epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 33, 110–114. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.02.026>
- Zhao, W., Xie, C., Zhang, X., Liu, J., Liu, J., & Xia, Z. (2023). Advances in the mTOR signaling pathway and its inhibitor rapamycin in epilepsy. In *Brain and Behavior* (Vol. 13, Issue 6). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/brb3.2995>