



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo de Fin de Grado en Veterinaria

La epilepsia refractaria canina

Canine refractory epilepsy

Autor/es

Miriam Moliner Morón

Director/es

Dra. Sylvia García Belenguer

Facultad de Veterinaria

2017

ÍNDICE

1. RESUMEN/ ABSTRACT	Pág. 2
2. INTRODUCCIÓN	Pág. 2
3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	Pág. 3
4. METODOLOGÍA	Pág. 3
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	Pág. 4
 5.1. Revisión bibliográfica	Pág. 4
5.1.1. Definiciones	Pág. 4
5.1.2. Manifestaciones clínicas: ataque epiléptico	Pág. 4
5.1.3. Clasificación Etiología Cuadro clínico	Pág. 7
5.1.4. Fisiopatología	Pág. 10
5.1.5. Epidemiología	Pág. 11
5.1.6. Diagnóstico	Pág. 13
5.1.7. Tratamiento	Pág. 15
- Tratamiento médico de mantenimiento	
- Tratamiento de urgencia	
- Terapias alternativas	
- Farmacorresistencia: epilepsia refractaria	
5.1.8. Pronóstico	Pág. 26
 5.2. Casos Clínicos	Pág. 26
6. CONCLUSIONES	Pág. 30
7. VALORACIÓN PERSONAL	Pág. 31
8. AGRADECIMIENTOS	Pág. 31
9. BIBLIOGRAFÍA	Pág. 32

1. RESUMEN

El término epilepsia refractaria se usa en veterinaria para describir una condición en la cual, en un animal diagnosticado con epilepsia, no se llega a un control óptimo de las convulsiones, a pesar de un tratamiento apropiado con drogas antiepilépticas convencionales. La epilepsia refractaria es un problema importante en la clínica de pequeños animales, puesto que la padecen un tercio de los perros epilépticos. Consecuentemente, la búsqueda de nuevos tratamientos efectivos está a la orden del día. Más de una docena de nuevas drogas antiepilépticas aprobadas en humanos en los últimos años se han evaluado para el tratamiento de la epilepsia refractaria en la especie canina, incluyendo gabapentina, zonisamida y levetiracetam, entre otras. Los métodos alternativos al tratamiento farmacológico pueden ayudar a controlar las crisis, en combinación con las drogas antiepilépticas. Aunque muchas de estas terapias se usan diariamente en la clínica, el conocimiento sobre su seguridad y eficacia todavía es limitado. Se necesitan estudios controlados para evaluar los nuevos tratamientos para la epilepsia refractaria en perros. El objetivo de este proyecto es realizar una revisión bibliográfica global de la epilepsia, hasta llegar a la epilepsia refractaria en particular, que es el objetivo principal de este trabajo. Además, se presenta un enfoque detallado de los tratamientos disponibles para esta patología, incluyendo las últimas novedades farmacológicas en estudio. Por último, se presentan dos casos clínicos representativos de la epilepsia refractaria atendidos en l'École Vétérinaire d'Alfort.

ABSTRACT

The term refractory epilepsy is utilized in veterinary medicine to describe a condition in which an animal with epilepsy fails to attain satisfactory seizure control despite appropriate therapy with conventional drugs. Refractory epilepsy is an important problem in small animal practice as it occurs in approximately one-third of dogs with epilepsy. Consequently, there is much interest in identifying ways to more effectively treat this population of animals. More than a dozen new antiepileptic drugs have been approved for humans over the last 2 decades, and several of these drugs, including gabapentin, zonisamide and levetiracetam, have been evaluated for the treatment of refractory seizures in veterinary patients. Nonmedical methods can help to treat seizures, combined with pharmacology therapy. Although many forms of therapy are currently being utilized in clinical practice, our knowledge of the safety and efficacy of these treatments is limited. Additional randomized controlled trials are needed to better evaluate these novel therapies for refractory epilepsy in dogs. The objective of this study is to make a bibliographical review about general epilepsy, to conclude with refractory epilepsy, which is the main purpose of this study. It is also presented a detailed explanation of the therapy treatments of this pathology, including the latest news of pharmacology therapy. At last, two clinical cases from the École Vétérinaire d'Alfort are explained.

2. INTRODUCCION

Epilepsia es un término que se utiliza para describir convulsiones recurrentes. La epilepsia refractaria define pacientes que sufren convulsiones graves y frecuentes a pesar de tratarse con una terapia farmacológica apropiada (las concentraciones séricas están en el límite alto del rango terapéutico). La epilepsia refractaria puede producirse en hasta 1 de cada 3 perros epilépticos y a menudo es difícil de controlar. A pesar de ello, no se dispone de suficiente información, ya que muchos aspectos de su fisiopatología son todavía desconocidos. Existen numerosas alteraciones paroxísticas no epilépticas que pueden parecerlo y que por ello puede que no respondan a la medicación antiepiléptica. De manera que un diagnóstico preciso es

fundamental. A pesar de que no hay un método específico de diagnóstico, el más usado es el de exclusión. La información de la historia clínica y la anamnesis es clave para su diagnóstico, así como la descripción de la crisis convulsiva (frecuencia y duración del evento, y el comportamiento del perro entre convulsiones). De manera que excluimos las causas de epilepsia secundarias a otra patología. Aunque el electroencefalograma (EEG) puede ayudar a identificar ciertos elementos de esta patología, muchas veces no son detectables.

En cuanto al tratamiento, las drogas antiepilépticas de referencia como el fenobarbital y el bromuro de potasio no surgen efecto en estos casos, escogiendo drogas de segunda, tercera y hasta cuarta generación, utilizadas solas o en combinación, entre las que se incluyen la gabapentina, zonisamida, levetiracetam, y pregabalina. Otros tipos de tratamiento están actualmente en desarrollo, tales como la estimulación vagal, acupuntura y una modificación de la dieta. Aunque diferentes terapias son utilizadas, la seguridad y eficacia de las mismas es limitada, de manera que el control terapéutico debe ser mucho más riguroso. Por ello, un diagnóstico temprano, un tratamiento farmacológico apropiado, así como una educación de los propietarios en combinación con las terapias no farmacológicas es fundamental para mejorar el pronóstico.

Finalmente, una falta completa de respuesta a la medicación antiepiléptica es rara. Por lo tanto, los pacientes con epilepsia refractaria normalmente mostrarán alguna mejora inicialmente con el tratamiento, pero pueden desarrollar posteriormente tolerancia o efectos secundarios a la medicación.

3. OBJETIVOS Y JUSTIFICACION

Actualmente, la epilepsia refractaria es una de las patologías neurológicas con mayor incidencia en la especie canina, cuyo origen y fisiopatología todavía no se conocen con exactitud. Por ello, aplicar un tratamiento efectivo muchas veces es complicado y en muchos casos no se logra el control deseado de los ataques convulsivos. La necesidad de elaborar este trabajo surgió a partir de conocer un caso de epilepsia refractaria, en el que el animal no lograba controlarse con ningún tratamiento médico. A partir de ahí me interesé más por el tema y decidí investigar acerca de su origen, patogenia y, sobre todo, el arsenal terapéutico disponible. De esta forma, los objetivos de esta revisión bibliográfica son:

- Conocer en profundidad la naturaleza, clasificación, epidemiología, diagnóstico y pronóstico de la epilepsia refractaria.
- Evaluar los diferentes tipos de tratamientos, con las indicaciones para cada uno de ellos. Conocer las nuevas propuestas de moléculas antiepilépticas, todavía en estudio.
- Estudiar la respuesta de varios perros a distintos tratamientos para la epilepsia refractaria, ilustrándolos con casos reales.

4. METODOLOGIA

Para realizar esta revisión bibliográfica se ha recurrido, en su mayor parte, a consultas por Internet, utilizando redes científicas como la “Research Gate” o buscando artículos en bases de datos científicas como “Pubmed”, “Science Direct” o “Alcorze”. Se han tenido en cuenta las publicaciones de los últimos 15 años, así como las más relevantes de años anteriores. Además, se ha revisado información perteneciente a libros especializados en la materia pertenecientes a la biblioteca de la Facultad de Veterinaria y del Ecole d’Alfort. Por otro lado, los historiales de los casos reales son proporcionados por l’Ecole Nationale Veterinaire d’Alfort.

Palabras clave: epilepsia; epilepsia refractaria; antiepiléptico; farmacorresistencia; tratamientos alternativos; pequeños animales.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

5.1.1. DEFINICIONES

- Ataque o crisis: suceso anormal en el organismo, inespecífico y paroxístico.
- Ataque o crisis epiléptica: manifestación clínica de actividad neuronal anormal (excesiva y/o hipersincrónica) en la corteza cerebral, de aparición episódica. Está definida por su carácter repentino, transitorio y paroxístico (Fischer et al., 2015). Pueden aparecer problemas de la conciencia, motores, sensoriales, autonómicos o comportamentales (March., 1998). Una crisis epiléptica no es una enfermedad sino una manifestación clínica (Berendt., 2008).
- Epilepsia: alteración neurológica crónica caracterizada por ataques epilépticos recurrentes. Podemos hablar de epilepsia a partir del momento que ocurren 2 crisis epilépticas en menos de 24 horas (Berendt et al., 2015). Es una afección crónica caracterizada por la repetición de paroxismos debidos a descargas epilépticas, es decir, a la activación súbita, simultánea y anormalmente intensa de un gran número de neuronas cerebrales. Es la consecuencia de un desequilibrio entre los mecanismos excitadores e inhibidores del cerebro (Berendt., 2008). Sin embargo, la epilepsia no representa únicamente una enfermedad, sino al conjunto de problemas caracterizados por numerosos signos clínicos cuyas causas pueden ser múltiples.
- Epilepsia refractaria: condición en la cual, en un animal diagnosticado con epilepsia, no se llega a un control óptimo de las convulsiones o sufre efectos secundarios, a pesar de un tratamiento apropiado con drogas antiepilépticas convencionales (Kwan et al., 2010).
- Convulsión: episodio de contracciones musculares anormales y/o excesivas, normalmente bilaterales, que pueden ser interrumpidas o sostenidas.

5.1.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS: ATAQUE EPILÉPTICO

Conocer la existencia y características de los distintos tipos de ataques y las manifestaciones clínicas de sus fases es imprescindible para determinar si la descripción de un episodio normal es compatible con un ataque epiléptico.

✓ FASES ATAQUE EPILÉPTICO

1. **Pródromo:** consiste en alteraciones del comportamiento como ansiedad o inquietud, vocalización, búsqueda de atención o tendencia a esconderse, sin cambios en el electroencefalograma. Ocurre desde días hasta horas antes del ataque epiléptico, por lo que es un cambio que precede al ataque epiléptico (Blume et al., 2001).
2. **Aura:** es el comienzo del ataque epiléptico sin que lleguen a observarse otros signos externos. Se produce un cambio de conducta detectable por el electroencefalograma como una actividad eléctrica anormal en los hemisferios cerebrales. Los perros tienden a esconderse, buscar al propietario, ladrar, estar nerviosos o vomitar (Kline 1998). Su aparición corresponde desde varias horas hasta segundos antes del ataque, con una duración de unos minutos. No siempre es detectable esta fase por el propietario.

3. Ictus: se trata de la convulsión propiamente dicha. La duración es de varios segundos a unos minutos (Jaggy, Bernardini., 1998).
4. Post-ictus o fase de recuperación: entre los signos más destacados se observa la desorientación, ceguera, incoordinación, sed o apetito intenso... Su duración varía de varios minutos incluso días después del ataque, siendo más largos tras ataques generalizados que tras ataques focales.

✓ CLASIFICACIÓN / CUADRO CLINICO ATAQUE EPILEPTICO

La clasificación de las crisis epilépticas en medicina veterinaria es complicada, puesto que no se tiene acceso en la mayoría de casos a electroencefalograma ni se han descrito todos los tipos de crisis descritas en humana, por lo que la descripción de ellas por parte del propietario resulta indispensable para su clasificación.

Según sus características clínicas podemos distinguir entre generalizadas o focales y según su duración y relación entre ellos en aisladas/auto limitantes o continuos/en racimo/estado epiléptico (Schwartz- Porsche., 1994; Berendt & Gram., 1999; Licht et al., 2002; Podell., 2004).

Crisis epilépticas generalizadas

Ambos hemisferios cerebrales están implicados, es decir, una gran proporción del córtex se ve afectada, ya sea desde el inicio del ataque o tras la progresión desde un inicio focal. Como resultado hay una pérdida de conciencia con daño en el sistema neurovegetativo (ptialismo, micción, defecación).

En general, durante la fase de ictus, las crisis generalizadas están caracterizadas por una sucesión de dos fases: (March., 1998)

1. Fase tónica: en la que se produce una contracción generalizada de todos los músculos. El perro se encuentra en opistótonos, con los miembros rígidos y en tensión, y la cabeza dirigida hacia atrás.
2. Fase clónica: es una alternancia de contracciones y relajación de los músculos. El perro presenta por lo tanto movimientos de pedaleo incontrolados.

Las crisis generalizadas pueden ser convulsivas (tónicas, clónicas, tónico- clónicas o mioclónicas) o no convulsivas (atónicas, caracterizadas por un colapso agudo y repentino del animal) (Berendt et al.,2015).

- Ataques generalizados tónico-clónicos: comúnmente denominados *gran mal*, es la forma típica de un ataque epiléptico generalizado, en la que se produce una pérdida de conciencia. La fase tónica inicial se caracteriza porque el animal cae de lado en postura de opistótonos, con las extremidades torácicas en extensión y en contracción sostenida de todos los músculos. Durante la fase clónica se observan movimientos simétricos de sacudida y extensión/flexión de los músculos de la cara, mandíbula, cuello y extremidades. La respiración se vuelve irregular, llegando incluso a observarse signos de cianosis, así como la aparición de ptialismo, midriasis, micción o defecación. También pueden observarse movimientos de pedaleo tras el ataque (Licht et al., 2002).
- Ataques generalizados tónicos: sin pérdida de conciencia. Se observa rigidez muscular generalizada sin fase clónica, con características similares a los ataques tónico-clónicos.
- Ataques generalizados clónicos: sin pérdida de conciencia. Consisten en movimientos de flexión y extensión de las extremidades y sacudidas sin componente tónico.

- Ataques generalizados atónicos: sin pérdida de conciencia. Son muy poco frecuentes y de corta duración. Se caracterizan por una pérdida aguda del tono muscular.
- Ataques mioclónicos: sin pérdida de conciencia. Normalmente asociadas a estímulos visuales o auditivos, y en la mayoría de casos relacionados con la enfermedad de Lafora, adoptando el nombre de epilepsia mioclónica y afectando en su mayoría a los Teckel miniatura de pelo duro. Se observan contracciones musculares repetitivas espontáneas y sacudidas mioclónicas de la cabeza y extremidades (Webb et al., 2009).
- Ataques de ausencia: denominadas comúnmente *pequeño mal*, y de rara aparición. Se produce una alteración de la conciencia de poca duración, sin pérdida de actividad motora y asociada a cambios en el electroencefalograma (Lorenz & Kornegay., 2004; Chandler., 2006; Poma et al., 2010).

Crisis epilépticas focales

Los signos clínicos pueden estar lateralizados o ser regionales, observándose actividad motora, signos autonómicos o alteraciones del comportamiento. La actividad epiléptica está limitada a un grupo de neuronas en el córtex cerebral, por lo que las manifestaciones clínicas están directamente relacionadas con la zona cerebral afectada.

Los ataques focales pueden evolucionar a ataques generalizados, siendo en algunos casos tan rápido que el componente focal inicial pase desapercibido y el ataque se considere generalizado desde el principio (Thomas., 2010).

Tradicionalmente se clasificaban en simples y complejas, en función de si había o no pérdida de conciencia (falta de respuesta del animal frente a estímulos del propietario). Sin embargo, en la mayoría de casos resulta bastante complicado y subjetivo, por lo que en su lugar se recomienda describir las características del ataque.

De esta forma, podemos encontrar tres presentaciones características (Berendt et al., 2015):

- Crisis focales motoras: fenómeno motor episódico focal caracterizado por movimientos anormales de cabeza, temblores de las extremidades o tics musculares de la cara. Algunos animales presentan una mirada fija (*staring*) o midriasis durante el inicio de la crisis (Patterson et al., 2003). También puede manifestarse mediante movimientos repetitivos coordinados con aparente alteración de conciencia y que parecen voluntarios, como rascado repetitivo, vocalizaciones, correr sin rumbo o episodios de agresividad sin motivo. Estos comportamientos anormales son característicos de cada individuo, y pueden aparecer asociados a pre y post ictus.
- Crisis focales con signos autonómicos: se observan signos autonómicos con componentes parasimpáticos y epigástricos como midriasis, hipersialosis, vómitos, diarrea o disfagia.
- Crisis focales comportamentales o sensoriales: crisis físicas y/o sensoriales que pueden producir un cambio de comportamiento como inquietud, miedo, agitación o alucinaciones visuales. Este tipo de ataques son difíciles de identificar en animales de compañía, ya que se trata de sensaciones subjetivas.

Ataques aislados o autolimitantes

Ataque epiléptico de duración inferior a 5 minutos, que cesa espontáneamente. Es el que sufren la mayoría de animales.

Ataques en clusters o en racimo (en grupo o repetitivos)

La frecuencia de aparición de las crisis es superior a la media, sobre un largo período, de manera que se producen dos o más ataques en menos de 24 horas, con recuperación de la conciencia entre ataques (sea focal o generalizada) (Patterson, 2014; Thomas, 2010).

Estado epiléptico o status epilepticus (ataques continuos)

Se define como un ataque epiléptico continuado de duración superior a 5 minutos, o dos o más ataques sin que exista recuperación completa de la conciencia entre los ataques. Durante un *status epilepticus* el cerebro se encuentra en un estado de sobreestimulación persistente. Este tipo de crisis es extremadamente peligroso y puede ser mortal para el animal.

5.1.3 CLASIFICACIÓN-ETIOLOGÍA-CUADRO CLINICO

La clasificación actual de la epilepsia canina se acerca a la clasificación utilizada en humana, creada por la *liga internacional de lucha contra la epilepsia (International League Against Epilepsy-ILAE)*. Esta última clasificación diferencia la epilepsia genética, de las causas estructurales (o lesionales), metabólicas y causas desconocidas, donde no hay causa identificable que explique la patología. Sin embargo, la terminología proporcionada por ILAE tiende a estar en constante cambio. De manera que la clasificación de la epilepsia canina no ha cesado de evolucionar en los últimos años.

Así pues, la clasificación actual data del año 2016. En ella, la epilepsia queda dividida en tres categorías:

- Epilepsia idiopática: incluyendo causas genéticas, aquellas susceptibles de ser genéticas y causas desconocidas.
- Epilepsia estructural, sintomática o secundaria: causada por una lesión, originando anomalías estructurales en el cerebro.
- Epilepsia reactiva: resultado de anomalías tóxicas o metabólicas.

Epilepsia idiopática

La epilepsia idiopática, también llamada esencial, genética o verdadera, es la causa más frecuente de epilepsia en la especie canina, así como el término más utilizado. Ésta es más propensa a desarrollarse en perros de raza, con prevalencias muy altas en algunas y otras razas predisponentes. Aunque por definición se caracteriza como una epilepsia cuya causa es desconocida, un origen genético se muestra como factor principal en el origen de la enfermedad.

La clasificación actual distingue tres subtipos (Berendt et al., 2015):

- Epilepsia genética: la causa genética es identificada.
- Epilepsia sospechosa de ser genética: elevada sospecha de origen genético con una prevalencia de epilepsia superior al 2% en la raza, un análisis genealógico o una tasa de epilepsia alta dentro de una misma familia.

- Epilepsia de causa desconocida: la causa es totalmente desconocida y una epilepsia de origen estructural es descartada.

Cuadro clínico

- El examen neurológico entre dos ataques es normal.
- El tipo de ataque epiléptico suele ser tipo tónico-clónico o crisis focales que evolucionan rápidamente a generalizadas, pudiendo haber variabilidad dentro de un mismo individuo.
- El primer ataque aparece entre los 6 meses y los 5 años (concentrándose la mayoría entre 1 y 3 años) (Lorenz & Kornegay, 2004).
- El período interictal inicial suele ser superior a 4 semanas, incrementándose su frecuencia en el tiempo (Penderis, 2008).
- Existe un patrón específico individual, aunque tiende a incrementarse.
- Generalmente, las crisis aparecen de noche o mientras el animal duerme.
- En humanos, los ataques pueden estar inducidos por algún estímulo. En perros se han descrito ataques relacionados con determinados sonidos y situaciones de estrés, aunque no está comprobado (Thomas, 2010).

Epilepsia estructural

También denominada sintomática o secundaria, se caracteriza por crisis epilépticas cuyo origen es cerebral/ intracraneal, como un accidente vascular, un fenómeno infeccioso o inflamatorio, traumatismo, malformación (displasia cortical, lisencefalía, porencefalía o hidrocefalia), proceso neoplásico o degenerativo confirmados mediante pruebas de imagen, análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR), test genético o autopsia (Berendt et al., 2015).

El diagnóstico diferencial se realiza mediante el acrónimo VITAMIND exceptuando la M de metabólico, que corresponde a la epilepsia reactiva, y la I idiopático, correspondiente a la epilepsia idiopática. En animales jóvenes son frecuentes los procesos congénitos o infecciosos, mientras que la hidrocefalia puede aparecer a cualquier edad, siendo una de las causas más frecuentes. En cuanto a los procesos infecciosos, cualquier patología que afecte a los hemisferios cerebrales puede originar epilepsia, destacando el virus del moquillo en cachorros y la meningoencefalitis en adultos. Los animales jóvenes también pueden sufrir procesos degenerativos, como enfermedades lisosomales. En pacientes geriátricos son más frecuentes los procesos neoplásicos y vasculares.

Cuadro clínico

- El primer ataque aparece antes del primer año o después de los 7 años (Podell., 2004).
- El examen neurológico interictal está alterado en la mayoría de los casos. Sin embargo, hay animales que pueden presentar un examen neurológico normal, siendo los ataques epilépticos el único signo de una posible lesión intracraneal.
- Generalmente se produce un ataque focal, que puede o no generalizar.

- El período interictal es inferior a 4 semanas. En ocasiones se observa un inicio agudo de múltiples ataques epilépticos en pocas horas o días.

Epilepsia reactiva

Son el resultado de la reacción del encéfalo a una enfermedad, alteración sistémica transitoria o a un tóxico. Ésta es reversible en el momento en el que la perturbación es corregida (Berendt et al., 2015).

Entre las causas más comunes podemos encontrar:

- ✓ **Encefalopatía hepática:** en animales jóvenes es una de las causas más frecuentes, generalmente secundaria a anastomosis portosistémicas (Podell et al., 1995; Penderis., 2008).
- ✓ **Hipoglucemia:** frecuente en animales jóvenes (especialmente en razas Toy), y en animales diabéticos por sobredosis de insulina. Una crisis de hipoglucemia ocasiona un déficit de glucosa, sustrato principal del cerebro.
- ✓ **Hipoxia cerebral:** los ataques pueden resolverse tras varias horas o días, o evolucionar a crónicos.
- ✓ **Déficit de tiamina**
- ✓ **Hipertiroidismo:** los mecanismos implicados no se conocen con exactitud, pero se sospecha de una implicación del incremento de sodio en el interior de las neuronas por alteraciones de la bomba Na^+/K^+ y disminución de la TRH en regiones del sistema límbico (Song et al., 2010). (el hipertiroidismo no se describe en perros)
- ✓ **Hipotiroidismo:** Aunque no se ha establecido una relación directa entre hipotiroidismo y ataques epilépticos, podría estar relacionado con mixedema, isquemia por arterosclerosis o alteraciones metabólicas en las neuronas (Dewey; 2008).
- ✓ **Problemas renales:** directamente o secundariamente a alteraciones ácido-base.
- ✓ **Alteraciones electrolíticas:** principalmente hipernatremia, hiponatremia e hipocalcemia.
- ✓ **Tóxicos:** estricnina, metaldehído, plomo, carbamatos, organofosforados, piretrinas y piretroides, cocaína, anfetaminas y cafeína. (Dorman., 2008)
- ✓ **Fármacos:** el contraste subaracnoideo con iohexol en la realización de mielografías puede producir ataques epilépticos, especialmente en perros de razas grandes y tras la introducción del contraste en la cisterna cerebelo medular. Si además el animal tiene una lesión cervical o no es la primera vez que está expuesto a esta sustancia, la probabilidad de padecer un ataque es mayor (Barone et al., 2002). La ivermectina también puede producir ataques epilépticos en animales sensibles a esta sustancia (Merola et al., 2009). Otros fármacos que pueden producir ataques epilépticos son algunos antibióticos (enrofloxacina, metronidazol, cefalosporinas, penicilinas), ketamina, o 5-fluorouracilo (Olby., 2009).

Cuadro clínico:

- Los ataques secundarios a tóxicos son más frecuentes en animales jóvenes, por su carácter exploratorio.
- El período interictal suele ser menor de 4 semanas en enfermedades metabólicas (Podell et al., 1995).
- En casos de intoxicaciones es frecuente la aparición de clusters o estado epiléptico (Zimmermann et al., 2009).
- Los ataques suelen ser tónico-clónicos, acompañándose en ocasiones de fasciculaciones musculares o mioclonos.

5.1.4. FISIOPATOLOGÍA

Un ataque epiléptico es la manifestación clínica de un exceso de actividad eléctrica, hipersincrónica a nivel del telencéfalo o tálamo (prosencéfalo), desencadenándose debido al desequilibrio entre los mecanismos excitadores e inhibidores neuronales, realizada por los neurotransmisores. Un desequilibrio puede ser engendrado por un exceso de excitación o un defecto de inhibición. La falta de inhibición se considera el mecanismo principal de desarrollo de crisis epilépticas. Una pérdida de inhibición del 20 al 30% es suficiente para crear un foco epileptógeno. Esto favorece la propagación de actividad hipersincrónica de manera excesiva de un conjunto de neuronas a la región vecina del córtex (como ocurriría en una crisis focal) o hacia los dos hemisferios cerebrales, a través del tálamo (crisis generalizada) (Fischer et al., 2015).

Un neurotransmisor excitador crea una despolarización del potencial de membrana, mientras que un neurotransmisor inhibidor crea una hiperpolarización. El potencial de membrana de una neurona es de -70 mV en situación normal, asegurado por los canales Na^+/K^+ . La suma de las corrientes iónicas excitadoras (calcio o sodio) e inhibidoras (cloro) determina el estado de excitación neuronal. Un perro epiléptico tiene el umbral de excitabilidad más bajo que un perro sano (Chandler., 2006).

Existen dos tipos de neurotransmisores: excitadores e inhibidores. Sin embargo, el efecto del neurotransmisor está determinado por receptores específicos a nivel de la membrana postsináptica y por las neuronas blanco. La excitación de las neuronas se realiza principalmente por el neurotransmisor Glutamato, con papel importante en la modulación de las funciones cognitivas, motoras, de memoria y sensoriales del sistema nervioso central, así como sus receptores, aunque también pueden actuar el aspartato y la acetilcolina.

La inhibición de las neuronas es provocada por el neurotransmisor GABA (ácido gamma-aminobutírico) y sus receptores, aunque la glicina, taurina y noradrenalina también tienen efectos inhibidores. Si la inhibición fracasa, se excitan otros conjuntos de neuronas mediante el reclutamiento tálamo- cortical, las vías de asociación interhemisféricas o las vías de comisuras interhemisféricas. El reclutamiento de un número de áreas crítico con despolarización sincronizada dará lugar a un ataque epiléptico.

Cuando el encéfalo madura el equilibrio entre excitación e inhibición se vuelve un proceso muy afinado. Las condiciones que conduzcan a un exceso de excitación o a una pérdida de inhibición conducirán a la despolarización de las neuronas sin los mecanismos de regulación de feedback normales. El resultado es un cambio a la despolarización paroxística de un conjunto de neuronas. En respuesta a este cambio repentino de actividad neuronal, se establecen zonas de inhibición locales circundantes para intentar prevenir la extensión de la actividad epileptogénica.

Los receptores de los neurotransmisores son moléculas poliméricas complejas, que pueden tener diferentes conformaciones. Su poder inhibidor o excitador está provocado por la apertura de los canales iónicos, que permiten la entrada y salida de iones. Además, existen diferentes lugares dónde puede efectuarse la acción de los medicamentos antiepilepticos (Fischer et al., 2015).

La propagación de la actividad epiléptica y la creación de nuevas corrientes eléctricas en el seno del encéfalo se explican por el fenómeno «kindling»: las neuronas inestables van a reclutar nuevas neuronas vecinas que pasarán a ser epileptogénicas en su momento. Otro fenómeno que también participa en la creación de nuevas corrientes en el encéfalo es el efecto «espejo»: un nuevo sitio epileptogénico aparece en una región homóloga hemisferio contralateral (March, 1998).

El significado de estos cambios es que, si el paciente continúa sufriendo crisis, incrementará el número de áreas del encéfalo que pueden iniciar una crisis de forma aleatoria y espontánea. Por tanto, se comprometerá el éxito del tratamiento médico del paciente. La prevención de esta secuencia depende principalmente de la identificación rápida de la etiología subyacente de la epilepsia, seguido del inicio de un tratamiento médico apropiado.

5.1.5. EPIDEMIOLOGÍA

La epilepsia es el problema neurológico más frecuente en la especie canina (Thomas., 2000), con una prevalencia comprendida entre el 0.5% y el 5%. Un reciente estudio la ubica en el 0.6% (Kearsley-Fleet et al., 2013). Esta cifra podría estar subestimada debido a la presencia de crisis de baja frecuencia o parciales que los propietarios no llegan a observar (Licht et al, 2002). En el caso de los humanos se estima entre el 1% y 3% (Ekenstedt, Oberbauer., 2013). En todo caso, la prevalencia varía entre países y líneas genéticas, puesto que un origen genético es altamente sospechado.

La epilepsia idiopática concierne el 53% de los perros epilépticos. De éstos, un tercio son refractarios al tratamiento. La mayoría de los perros que sufren epilepsia idiopática tienen entre 2 y 5 años en el momento de la primera crisis epiléptica.

Un estudio ha demostrado que el diagnóstico correcto de la epilepsia idiopática era estadísticamente más probable cuando el perro tiene entre 1 y 5 años, en perros de razas grandes (más de 15 kg), o cuando entre las dos primeras crisis había un intervalo de diferencia mínimo de 4 meses (Podell et al., 1995).

La dificultad de estimar la incidencia de esta enfermedad radica principalmente en la dificultad diagnóstica (Frontini., 2006), ya que se trata de un diagnóstico de exclusión en el caso de la epilepsia idiopática. La prevalencia actual estaría en disminución según estudios recientes, sobre todo ligado a un diagnóstico más preciso. En efecto, gracias a la intervención de las nuevas técnicas de diagnóstico por imagen, principalmente la Resonancia magnética (RM), una causa intracaneana originaria de ataques epilépticos puede ser descubierta, cuando hace unos años habría sido diagnosticado como epilepsia idiopática.

Además, un sesgo suplementario puede estar presente en los estudios de prevalencia en función de criterios de inclusión que hacen que un perro esté considerado o no como epiléptico únicamente a partir de las descripciones de las crisis por parte de los propietarios. Con el fin de resolver este problema, varios estudios en humana intentan proporcionar las herramientas de muestreo rápido mediante cuestionarios enviados a los pacientes con el fin de identificar más fácilmente las personas epilépticas en estudios genéticos o epidemiológicos. Uno de cada dos permite incluso bajo ciertas condiciones esperar una sensibilidad del 96% y una especificidad

del 93% (Ottman et al, 2010). Estudios similares podrán en un futuro realizarse en el ámbito de la veterinaria con el fin de estandarizar los criterios de inclusión a los estudios epidemiológicos o genéticos.

✓ Edad

Generalmente, la primera crisis de epilepsia idiopática se manifiesta en perros con edades comprendidas entre 6 meses hasta 5 años, concentrándose la mayoría entre 1 y 3 años. (Enriquez et al., 2004). La edad media de aparición de las crisis sería de 32 meses, aunque ésta puede aparecer antes en animales cuyos dos progenitores son igualmente epilépticos (antes de los 9 meses).

Algunas características raciales existen en relación a la edad de aparición de la epilepsia idiopática. El pastor alemán tiene una edad de aparición relativamente tardía, con una edad media de aparición de las crisis de 3.3 años (Berendt et al., 2008). Al contrario que el labrador retriever, donde la enfermedad se manifiesta de media hacia los 2 años y medio (Jaggy et al., 1998). Algunas formas particulares de epilepsia pueden ser más precoces, como la epilepsia benigna familiar del Lagotto Romagnolo (Perro de Aguas), que afecta a cachorros de 5 a 9 semanas pero que se resuelve espontáneamente en unos meses (Jokinen et al., 2007).

✓ Sexo

La influencia del sexo del perro en la aparición de las crisis se encuentra bajo controversia.

Varios estudios han sido realizados con el fin de comprobar si existía diferencia entre sexos a la hora de desarrollar la enfermedad: Oberbauer et al., 2010, con 134 pastores belgas de los cuales 36 eran epilépticos, Berendt et al, 2002 con perros de raza Labrador Retriever, y Casal et al., 2006 con la raza Irish Wolfhound. Los dos primeros concluyeron que machos y hembras estaban afectados de igual manera, no habiendo distinción entre sexos; mientras que en el último había más machos afectados que hembras.

Por tanto, se llegó a la conclusión que las ratios macho- hembra eran específicos a cada raza, con una tendencia a una repartición homogénea entre los dos sexos (Short et al, 2011).

✓ Raza

La epilepsia idiopática afecta de manera más importante a los perros de raza. Además, está demostrado que, en función de las razas afectadas, las manifestaciones clínicas son diferentes. Algunas razas en particular padecen mayoritariamente crisis generalizadas, mientras que otras sufren crisis parciales. Algunas presentan epilepsias muy severas con presencia de crisis en racimo y *status epilepticus*, optando en algunos casos por la eutanasia. Otras razas sin embargo presentan epilepsias de carácter más benigno, muy bien controladas por el tratamiento o incluso no necesitando tratamiento alguno. Estas observaciones han hecho pensar que, en el caso de la especie canina, la epilepsia idiopática tenga un origen genético. De manera general, en los últimos 10 años, gracias al desarrollo de pruebas genéticas se ha logrado conocer exponencialmente enfermedades genéticas en la especie canina, particularmente en el ámbito de la neurología. Las modalidades de selección de los perros de raza (sobreutilización de animales campeones, consanguinidad marcada para fijar determinados parámetros fenotípicos en la raza) han conducido al desarrollo de enfermedades genéticas, con una fuerte prevalencia en la especie canina (Berendt et al., 2008).

Las razas más afectadas son el Beagle, Teckel, Pastor Alemán, Pastor Australiano, Irish Wolfhound, Cavalier King Charles, Lagotto Romagnolo (perro de aguas), Spitz, Pastor Belga,

Cocker, Border Collie, Golden retriever, Setter irlandais, Labrador retriever, Schnauzer , Caniche, San Bernardole y Husky Siberiano (Hülsmeyer et al., 2015).

El conocimiento de estas epilepsias raciales es indispensable para la instauración de un tratamiento adecuado. Esta diversidad racial puede ser un freno para el diagnóstico clínico.

- ✓ Factores desencadenantes

En animales predisuestos, existen factores desencadenantes endógenos y exógenos que pueden favorecer la aparición de una crisis (Berendt., et al 2008):

- El carácter del perro (peros activos fácilmente excitables, particularmente el Labrador retriever y los pastores belgas, donde el factor de riesgo ha sido demostrado).
- Estimulaciones auditivas (tormentas, fuegos artificiales) o visuales (flash o destellos)
- Estado fisiológico (celo en la perra, por impregnación estrogénica)
- Estado patológico (tensión emocional, ansiedad, estrés)
- Patologías vasculares cerebrales (especialmente isquemia)
- Algunos medicamentos (ketamina, acepromacina), cuyo uso está contraindicado en un perro epiléptico
- Descuido del tratamiento en un perro tratado con antiepilepticos

De manera que la epilepsia puede estar causada por múltiples mecanismos, cualquier animal es susceptible de sufrir en determinadas circunstancias ataques epilépticos. El riesgo de padecerlos depende de su valor genético y la respuesta a ciertos acontecimientos desencadenantes, conociéndose este término como umbral de epilepsia.

5.1.6. DIAGNÓSTICO

El plan diagnóstico frente a una crisis epiléptica es siempre el mismo. En el caso de la epilepsia idiopática se trata de un diagnóstico de exclusión, eliminando todas las causas lesionales y reactivas.

Así pues, es preciso seguir rigurosamente los pasos del plan diagnóstico, recolectando de manera correcta la reseña y anamnesis, efectuando un examen clínico completo (general y neurológico) y realizando los exámenes complementarios necesarios para llegar a un diagnóstico de exclusión.

- Reseña y anamnesis: el análisis de las crisis epilépticas es primordial para un correcto diagnóstico. Así pues, la historia clínica debe ser lo más completa posible, incluyendo preguntas acerca del modo de vida del animal, plan vacunal, hábitos alimentarios, antecedentes médicos y posibles exposiciones a traumatismos o tóxicos. La historia familiar, aunque difícil en la mayoría de los casos, también es importante, sobre todo en razas susceptibles a esta patología. Hay que caracterizar la convulsión, teniendo en cuenta la duración, frecuencia y tipo de crisis. La anamnesis con el propietario debe ser minuciosa, sobre todo cuando este último no está acostumbrado a ver ataques epilépticos. Se deben utilizar palabras comunes y entendibles por todos, para así reconocer y diferenciar tanto una crisis generalizada de una focal, así como movimientos tónicos de movimientos clónicos. Es muy importante diferenciar un ataque de otras patologías que puedan confundirse con una crisis de epilepsia tales como síntope, narcolepsia, debilidad muscular... (De Risio et al., 2015). Otras preguntas indispensables

en la anamnesis son el número de crisis que ha padecido (al menos 2 en 24 horas) y la edad del animal en la primera crisis (entre 6 meses y 5 años en el caso de la epilepsia idiopática).

- Exploración general: el examen clínico general debe ser minucioso para descartar cualquier patología sistémica que pudiera ser la causante de los ataques epilépticos. Es conveniente realizar un examen del fondo de ojo, que puede evidenciar anomalías como papiledema en casos de incremento de la presión intracranal o coriorretinitis en algunos procesos infecciosos.
- Exploración neurológica: permite detectar déficits de localización intracranal, que en un paciente con ataques epilépticos indicaría una probable epilepsia sintomática o ataques reactivos. El examen incluye la observación a la distancia, estudio de las reacciones posturales, reflejos medulares y examen riguroso de los nervios craneales. Estos exámenes deben ser completamente normales para poder hablar de epilepsia idiopática, sin embargo, la ausencia de anomalía únicamente no puede excluir un daño cerebral no observable en el examen (Viitmaa et al., 2006). El examen debe realizarse en el período interictal, ya que los déficits observables tras una convulsión (ceguera temporal, ataxia, depresión, marcha compulsiva...) tienen una duración de minutos a horas, siendo transitorios y no implicando una lesión en el SNC (Thomas., 2010). Cabe tener en cuenta que, si se realiza el examen durante las primeras horas tras la administración de diazepam o durante las primeras dos semanas de tratamiento con fenobarbital, pueden detectarse cambios secundarios al tratamiento que no indican una lesión en el SNC, como debilidad de las extremidades pélvicas, ataxia y déficit propioceptivos. El objetivo de estos exámenes, junto con la reseña y anamnesis, es poder determinar si la epilepsia puede o no ser la causa de las convulsiones observadas.
- Hemograma, bioquímica y análisis de orina: estos exámenes se realizan para buscar una causa metabólica o tóxica responsable de las crisis convulsivas. Se realizará en prioridad un ionograma, para explorar desórdenes electrolíticos eventuales, asociados a una medida de la glicemia, y una determinación de algunos parámetros hepáticos (principalmente anemia y ácidos biliares). Además, la determinación de hormonas tiroideas también es conveniente realizarla, puesto que el hipotiroidismo puede producir ataques epilépticos. Además, toda sospecha de daño sistémico infeccioso (de tipo neospora o virus del moquillo) debe ser confirmada mediante serología y/o PCR. De igual manera, si se sospecha de una intoxicación. En algunos casos se han asociado los ataques epilépticos a hipertensión, por lo que su medida está recomendada (Brown., 2005). Estas pruebas también determinarán si existen alteraciones que puedan contraindicar la administración de determinados fármacos antiepilepticos. Éstas permiten igualmente tener valores de referencia antes de que sean influenciados por el tratamiento a largo plazo.
- Pruebas de imagen: Las técnicas de imagen actuales (principalmente la resonancia magnética) son los exámenes de elección para explorar una posible afección intracraniana no visualizable en las anteriores pruebas (tumor, infeccioso, anomalía congénita). De ellas, la resonancia magnética (RM) es preferible al escáner, ya que tiene una mayor resolución y contraste a nivel de tejidos blandos, por lo que mejora la sensibilidad a la hora de detectar lesiones de pequeño tamaño y permite caracterizar la naturaleza de las lesiones observadas (Granger et al., 2005). Así pues, este examen está particularmente indicado en las siguientes situaciones:
 - Perros con inicio de ataques antes de los 6 meses o después de los 5 años de edad

- Si el animal presenta déficits sensitivos en el examen neurológico interictal
 - En razas con predisposición a malformaciones congénitas en el SNC
 - Si presenta ataques epilépticos focales
 - Si la frecuencia inicial de ataques es elevada
 - En epilepsia refractaria al tratamiento (Smith et al., 2008).
- **Análisis del líquido cefalorraquídeo:** este examen se realiza en función de los resultados de la RM, aprovechando la misma anestesia. El objetivo es evidenciar un proceso inflamatorio a nivel del SNC que orientaría más hacia una epilepsia de tipo secundario. Al contrario, una ausencia de anomalía en el análisis del LCR no permite excluir una anomalía intracraneana (proceso tumoral no inflamatorio, por ejemplo) (Diard., 2004). En humana, un aumento de proteínas totales del LCR aparece tras una crisis convulsiva del 2 al 30% de las veces. En el caso de la especie canina, encontramos anomalías similares tras una crisis, principalmente cambio en el número total de células nucleadas.
 - **Electroencefalograma:** un electroencefalograma o EEG consiste en una medida espontánea eléctrica del encéfalo a través de varios electrodos situados en diversos puntos estratégicos del cráneo. Sin embargo, a nivel práctico es poco accesible, así como la falta de una técnica universal de registro. Así pues, aunque el EEG en medicina humana es una herramienta muy útil para el diagnóstico de ataques epilépticos, en veterinaria todavía se encuentra en estudio (Diard., 2004).

5.1.7. TRATAMIENTO

Tratamiento médico de mantenimiento

El tratamiento se instaura en todos los casos de epilepsia, incluidas las estructurales, aunque en ese caso debe tenerse en cuenta la causa que origina la epilepsia y tratarla específicamente, ajustando el tratamiento.

El objetivo del tratamiento es la estabilización de la epilepsia, encontrando un equilibrio entre la frecuencia e intensidad de las crisis convulsivas y los efectos secundarios provocados por el tratamiento, con el fin de obtener un confort de vida óptimo para el perro y los propietarios. El seguimiento del tratamiento es primordial, ya que su instauración será a largo plazo, en muchos casos de por vida. Esto significa una gran inversión, tanto económica como personal para el propietario, por lo que debe estar bien informado antes de iniciar el tratamiento. En ningún caso existe el tratamiento curativo eficaz y la desaparición total de las crisis es difícil de conseguir (Berendt et al., 2007).

Hay que añadir, que la identificación y control de los factores desencadenantes suponen una parte importante para reducir el riesgo de aparición de las crisis.

- Inicio del tratamiento

Para instaurar un tratamiento antiepileptico, debemos tener en cuenta la clínica (frecuencia, intensidad, duración y tipo de crisis), así como la motivación de los propietarios y el confort del animal.

El tratamiento se instaura en uno de los siguientes casos: (Bhatti et al., 2015):

- Presencia de un *status epilepticus* o *ataque en cluster*
- Presencia de al menos dos crisis epilépticas en 6 meses

- Periodo post-ictal prolongado, grave o inhabitual
- Aumentación de la frecuencia o duración de los ataques (en 3 ataques)
- Signos de agresividad durante o después del ataque

Hay que tener en cuenta que si el tratamiento antiepiléptico se inicia lo antes posible las posibilidades de éxito serán mayores. El tratamiento se inicia con una única molécula antiepiléptica, para evaluar correctamente su efecto. Lo ideal es comenzar con la dosis mínima eficaz, e ir aumentando progresivamente si no observamos mejora en el animal. Cuando la primera molécula alcanza su dosis máxima pero no es suficiente para estabilizar el animal, podemos añadir una segunda molécula. Si no observamos mejora, podemos reemplazar la primera molécula por otra. (Perucca E., 2009)

- Control y adaptación

El tratamiento debe estar orientado en función de los resultados que dé el mismo. La eliminación o la reducción significativa de las crisis y su gravedad, así como el mantenimiento del confort de vida de animal y el de sus propietarios, son consideraciones a tener en cuenta.

Aunque muchas drogas antiepilépticas son eficaces inicialmente, su efectividad a largo plazo es dependiente de numerosos factores. Solamente del 60% al 80% de los pacientes epilépticos (tanto en humanos como en perros) son sensibles al tratamiento, siendo una parte **refractaria al tratamiento**.

Se considera que una epilepsia es refractaria al tratamiento cuando:

- ✓ Los ataques no se controlan satisfactoriamente mediante fenobarbital y bromuro potásico a niveles séricos adecuados (cercanos al nivel superior del rango terapéutico).
- ✓ Los ataques no se controlan, los niveles séricos son inferiores al nivel superior del rango terapéutico, pero no se puede incrementar la dosis por la aparición de los efectos secundarios inaceptables (Dewey, 2004)

Cuando un animal es refractario al tratamiento, debemos prestar atención a tres principales causas: la enfermedad subyacente del paciente, la molécula utilizada y el paciente en sí (Podell., 2013).

En estas situaciones es recomendable utilizar un fármaco antiepiléptico de segunda generación, que permiten reducir la frecuencia de los ataques en algunos casos. Sin embargo, no todos los animales responden favorablemente y cuando lo hacen, es posible que el efecto dure sólo unos meses.

Los efectos secundarios del tratamiento antiepiléptico pueden ser preocupantes por los propietarios, por lo que hay que tener en cuenta un seguimiento del mismo. Además, los propietarios deben saber que, una vez iniciado el tratamiento, éste no puede suspenderse, ya que se precipitarían los ataques epilépticos. La dosis puede disminuirse si las crisis logran estabilizarse, con el objetivo de disminuir los efectos secundarios. Deben realizarse análisis sanguíneos regularmente para asegurarse que no se sobrepasa la dosis sérica tóxica del antiepiléptico. En función del análisis podemos aumentar o no las dosis.

Un animal epiléptico se considera estable cuando las crisis están controladas (disminución de la frecuencia de las crisis o desaparición de ellas) y que la concentración plasmática del fármaco está dentro del intervalo terapéutico. En ese caso, el control consiste en un examen clínico y un análisis de la concentración sanguínea de la molécula, así como de los parámetros hepáticos, primero a las 6 semanas, y una vez estable de una a dos veces al año. Sin embargo, hay que tener en cuenta que una dosis que es efectiva en un determinado momento, el animal puede

desarrollar una tolerancia a la molécula y necesitar un aumento de la dosis para un mismo efecto y valores séricos idénticos. (Podell, 2013).

- Drogas antiepilépticas

Un estudio realizado por *Charambous et al.*, en 2014 compara los diferentes tratamientos antiepilépticos, clasificándolos en función de su eficacia y calidad y estableciendo un protocolo:

- Antiepilépticos de primera elección: fenobarbital o imepitoína en monoterapia
- Antiepilépticos de segunda elección: bromuro de potasio como complemento
- Antiepilépticos de tercera elección: levetiracetam como complemento
- Antiepilépticos de cuarta elección: zonisamida u otra molécula como complemento

✓ **Antiepilépticos de primera generación**

Fenobarbital

Es una de las moléculas más utilizadas, la mayoría de las veces usada como antiepiléptico de primera elección. Pertenece a la familia de los barbitúricos, y se caracteriza por su seguridad, su bajo precio y estar bien tolerada en el caso de la especie canina. En perros se ha descrito una efectividad entre el 60% y 80% como antiepiléptico único.

El fenobarbital prolonga la apertura de los canales de Cloro a los receptores GABA, reducción de la excitabilidad mediada por el glutamato y disminución del influjo de calcio en las neuronas (Dewey., 2006).

- Farmacocinética

Tiene una alta biodisponibilidad, se absorbe rápidamente a las dos horas tras la administración y la concentración plasmática máxima se consigue entre las 4 y 8 horas. El tiempo de vida media es variable y depende de la cronicidad del tratamiento, de la dosis y de las variaciones individuales, variando entre 26 y 142 horas en la especie canina (Hojo, 2002). La gran mayoría del fármaco es metabolizado por el hígado, con una tercera parte que es excretada directamente por la orina. Es un auto-inductor de las micro enzimas hepáticas (citocromo P450), lo que puede reducir progresivamente su vida media, favoreciendo su propia eliminación y la de otros fármacos con metabolismo hepático en los tratamientos crónicos, por lo que sería necesario aumentar la dosis para mantener una concentración sérica adecuada (Podell, 2013). El fenobarbital puede inducir incremento de la glicoproteína ácida alfa-1, que es la principal proteína de unión para muchos fármacos en plasma, afectando a la farmacocinética de algunos fármacos que presentan unión importante a proteínas, disminuyendo su fracción libre (Hojo, 2002).

- Efectos secundarios

La modificación biológica más común que aparece al utilizar este tratamiento corresponde a un aumento de los parámetros hepáticos, que pueden, o no, indicar una insuficiencia hepática. Los signos clínicos de una hepatotoxicidad incluyen: anorexia, sedación, ataxia, ictericia y ascitis. En ese caso, se observaría un aumento importante de las Alanina- Amino- Transferasas (ALAT) y de la Fosfatasa Alcalina (PAL), así como un aumento de los ácidos biliares y de la concentración sérica del fenobarbital sin aumento de la dosis administrada. La hepatotoxicidad puede ser reversible si se detecta a tiempo, eliminando el fenobarbital del tratamiento. Por ello, es preferible no asociar el fenobarbital con alguna otra molécula potencialmente hepatotóxica, como la fenitoína o la primidona (Thomas, 2010).

El fenobarbital puede también generar hipertrigliceridemia y pancreatitis, que en el caso de la pancreatitis debe instaurarse un tratamiento, y retirar de igual manera el antiepiléptico. Por otro lado, produce una disminución de la T4 total y T4 libre séricas, y en algunos casos incremento de la TSH, por lo que el diagnóstico de un perro hipotiroido tratado con fenobarbital es más complicado (Müller., 2000).

Esta molécula antiepiléptica generalmente se tolera bien a concentraciones séricas terapéuticas. Los efectos secundarios que podemos observar son: ataxia, sedación, polifagia, poliuria- polidipsia, aumento de peso, cambios de comportamiento como hiperexcitabilidad o agitación, que pueden desencadenarse con el inicio del tratamiento, aunque la mayoría de ellos suelen resolverse en el plazo de unas semanas. Estos efectos secundarios no parecen estar ligados a la dosis administrada. Otras reacciones más particulares que podemos encontrar son anemia, neutropenia y trombocitopenia, que pueden manifestarse en los primeros 6 meses de tratamiento, reversibles tras la suspensión del tratamiento.

El tratamiento debe retirarse inmediatamente si se observa neutropenia o un aumento importante de las Alanina- Amino- Transferasas (ALAT). En ese caso, se recomienda añadir un segundo antiepiléptico suplementario, como el Bromuro de potasio (Podell, 2013).

- Control terapéutico:

Su posología varía entre 2,5 mg/kg y 5 mg/kg, dos veces al día, ajustándose en función de los niveles séricos, el control de los ataques y los efectos secundarios. Los niveles estables en sangre se alcanzan tras 8-15 horas de administración. El rango terapéutico eficaz se sitúa entre 25 y 40 µg/ml, aunque algunos animales pueden estar controlados a concentraciones séricas inferiores (de 15 a 25 µg/ml) (Müller et al., 2000). Por encima de 40 µg/ml se considera tóxico. La concentración sérica de fenobarbital debe controlarse regularmente, ya que la farmacocinética de esta molécula varía en el tiempo debido a la inducción de las enzimas hepáticas que provoca, necesitando una adaptación de su posología.

Tras la administración de fenobarbital deben realizarse análisis en sangre que incluyan hemograma, bioquímica sérica (colesterol, triglicéridos, AST, bilirrubina), ácidos biliares pre y postprandiales y/o amonio, y niveles de fenobarbital en los siguientes casos:

- Dos o tres semanas después de iniciar el tratamiento
- Dos o tres semanas después de cualquier cambio de dosis
- Si aparecen signos de hepatotoxicidad
- Tras cambios en la dieta
- Si no existe un control óptimo de los ataques
- En un paciente estable, cada 6- 12 meses

Bromuro potásico

El bromuro de potasio es una molécula eficaz como tratamiento inicial de ataques epilépticos en la especie canina, y más todavía en combinación con el fenobarbital en animales que no presentan una buena respuesta al tratamiento en monoterapia de este último. Junto con el fenobarbital, se pueden reducir la frecuencia de los ataques en el 72-95% de los perros, y en algunos casos se puede reducir la dosis de fenobarbital, o incluso suspenderlo (Platt, 2008, 2009). El principio que presenta efectos antiepilépticos es el bromuro, que se administra en forma de sal inorgánica bromuro potásico, aunque puede utilizarse en forma de bromuro sódico

ajustando la dosis. El mecanismo de acción consiste en la hiperpolarización de las membranas neuronales tras atravesar los canales de cloro de las neuronas.

- Farmacocinética

El bromuro se absorbe una hora y media tras su administración, alcanzando la concentración plasmática máxima a las 2 horas. Se filtra por los glomérulos y es absorbido por el riñón en competencia con el cloruro. Debido a esta fuerte reabsorción, el tiempo de vida media es largo (de 21 a 24 días) y las concentraciones fijas persisten hasta 3 meses. Se elimina por tanto vía renal, y en menor medida a través del sudor, heces y saliva.

- Efectos secundarios

Los efectos secundarios del bromuro de potasio son relativamente similares a los del fenobarbital y reversibles tras la suspensión del mismo: sedación, ataxia, debilidad, poliuria-polidipsia y polifagia. Menos frecuentemente podemos observar una rigidez de los miembros, irritabilidad, agitación, prurito o toses. Debido a la irritabilidad gástrica producida por las sales de bromuro pueden aparecer vómitos, sobre todo tras la administración de una dosis de carga. Para evitar esto, es preferible administrar la molécula junto con la comida (Thomas, 2010).

El Bromuro de potasio se excreta vía renal en competición con el cloruro, por lo que no se debe modificar la alimentación del animal para no crear desequilibrios homeostáticos. En animales con insuficiencia renal no se recomienda su uso, puesto que se disminuye su eliminación renal y puede ser causa de toxicosis.

Una intoxicación de bromuro puede dar lugar a coma, ceguera, comportamiento inhabitual, ataxia, para/tetraparesia, reflejos medulares normales a disminuidos, disfagia o megaesófago. La mayoría de las veces, la disminución de la dosis administrada es suficiente para desaparecer los signos clínicos. En el caso extremo de intoxicación, debe retirarse el bromuro y hospitalizar al animal bajo fluidoterapia.

- Control terapéutico

La dosis inicial varía de 20 a 30 mg/kg, una vez al día, durante la comida. La concentración sérica ideal se alcanza a los 2.5- 4 meses, de 1 a 2 mg/ml si se utiliza junto con el fenobarbital, y de 1 a 3 mg/ml si se utiliza en monoterapia. Los controles pueden realizarse 1 y 3 meses post inicio del tratamiento. Los controles realizados un mes post inicio del tratamiento serán aproximadamente el 50% de la concentración sérica fija. Es inútil realizar controles muy regularmente, ya que la concentración de bromuro no varía mucho en el tiempo.

Se puede administrar una dosis de carga para alcanzar las concentraciones séricas terapéuticas más rápido. Existen varios protocolos, como por ejemplo administrar 600 mg/ kg en 48 horas, es decir, 75 mg/kg cada 6 horas durante dos días. Esta dosis de carga se utilizaría en el caso de que las crisis fueran muy frecuentes o si se retirara el fenobarbital del tratamiento. Tras la dosis de carga, es necesario establecer una dosis de mantenimiento. Si tras 3 meses con el tratamiento logramos controlar los ataques y la concentración sérica de bromuro es, al menos, 1.5 mg/ml, podemos disminuir la dosis de fenobarbital un 25% cada 2/4 semanas.

En un paciente estable, los controles se realizan cada 6-12 meses (March et al., 2002).

- ✓ **Antiepilépticos de segunda generación**

Imepitoína

La imepitoína es una molécula antiepiléptica aprobada en 2013 en Europa en el tratamiento de la epilepsia idiopática. Tiene un novedoso y selectivo mecanismo de acción que potencia la inhibición de los receptores GABA, uniéndose a los receptores GABA de las benzodiacepinas

como un agonista parcial de poca afinidad, aunque tengan una estructura química diferente. Además, la imepitoína ejerce un leve efecto de bloqueo de los canales de calcio, que aumenta sus propiedades anticonvulsivantes.

- Farmacocinética

La molécula se absorbe en un grado muy alto, superior al 92%, alcanzando la concentración máxima en sangre de 18 µg/ml dos horas tras la administración de 30 mg/kg. El volumen de distribución es relativamente alto (579 a 1548 ml/kg). La imepitoína se metaboliza principalmente por el hígado antes de excretarse rápidamente vía fecal con una vida media de 2 horas (Rundfeldt et al., 2014). A día de hoy, no se ha observado interacción alguna con otras substancias activas. El tratamiento puede retirarse rápidamente en caso de necesidad sin efectos secundarios, al contrario que el fenobarbital.

- Efectos secundarios

Esta molécula es tolerada muy bien por el organismo: los efectos secundarios son raros y leves, la mayoría desapareciendo tras 24 horas, pudiéndose observar polifagia, hiperactividad, poliuria-polidipsia, somnolencia, ptialismo, vómitos, diarrea, ataxia, prolapsio de la membrana nictitante, disminución de la agudeza visual y sensibilidad al ruido. No produce elevación de los parámetros hepáticos ni toxicidad en otros órganos (Rundfeldt et al., 2015).

- Control terapéutico:

La dosis administrada está comprendida entre 10 y 30 mg/kg, dos veces al día, en las comidas. La dosis inicial recomendada es de 10mg/kg. Si con esta dosis inicial no conseguimos el efecto deseado, puede incrementarse la dosis un 50-100% hasta un máximo de 30 mg/kg. La imepitoína es eficaz en el tratamiento de las crisis epilépticas generalizadas, pero no en los ataques en *clusters* o racimo.

Levetiracetam

Es un S- enantiómero del análogo etil del piracetam. Aunque el mecanismo de acción de esta molécula no se conoce a la perfección, parece que actúa sobre los receptores GABA así como sobre los canales de potasio voltaje-dependientes, uniéndose a la proteína SV2A (en la vesícula sináptica) (Stefan & Feuerstein., 2008). Presenta además propiedades neuroprotectoras y puede que disminuya la lesión cerebral producida por los ataques (Dewey., 2009).

- Farmacocinética

Entre el 70 y 90% de la molécula que es ingerida se elimina sin cambios por la orina. La vida media es de 3 a 4 horas, aunque los efectos antiepilepticos parece que duran más tiempo. La vida media disminuye a 1.7 horas si se administra junto con fenobarbital (Moore et al., 2011).

- Efectos secundarios

El levetiracetam es un anticonvulsivante eficaz en la especie canina que presenta pocos efectos secundarios. Podemos observar cierta sedación como efecto secundario, pero es relativamente raro. Es una buena opción como tratamiento monoterapia si queremos disminuir los efectos secundarios, indicado en pacientes con ataques inducidos por encefalopatía hepática o en casos de hepatotoxicidad por fenobarbital.

- Control terapéutico

La dosis inicial es 20 mg/kg, tres veces al día, pudiendo aumentarse hasta 80 mg/kg (20 mg/kg cada dos semanas) si no se observa respuesta. Puede administrarse vía intravenosa en aquellos

pacientes que no toleren la vía oral, siendo efectivo en casos de estado epiléptico o *clusters* (Patterson., 2008). La dosis debe reducirse en animales con insuficiencia renal. El inconveniente es su precio, en muchos casos sólo asumible por los propietarios de perros de pequeño tamaño. El control terapéutico es posible pero no estrictamente necesario, ya que esta molécula presenta un amplio margen de seguridad, de hecho, no hay correlación evidente entre la concentración sérica y los efectos secundarios (Thomas., 2010).

Un estudio realizado con 52 perros con epilepsia refractaria al fenobarbital, bromuro o imepitoína, fueron tratados con levetiracetam como complemento, demostrando que en el 69% de los animales se observaba una reducción de al menos el 50% de las crisis, y una desaparición de las mismas en el 15% de los casos. Los efectos secundarios, la mayoría de las veces de poca intensidad, se observaron en el 46% de los casos con ataxia y sedación (Packer et al., 2015).

Zonisamida

Es una molécula antiepiléptica humana, derivada del benzisoxazol, que tiene numerosos mecanismos de acción (sobre los canales iónicos y los mediadores excitadores e inhibidores). La originalidad de esta molécula reside en su capacidad para reducir la producción excesiva de radicales libres, lo que le confiere un efecto neuroprotector además de sus propiedades anticonvulsivantes (Czapiński et al., 2005). Puede utilizarse sola o en politerapia como complemento en casos de epilepsia refractaria, tanto para crisis parciales como generalizadas. Según estudios publicados, la zonisamida reduce la frecuencia de los ataques entre el 58-80% cuando se administra conjuntamente con fenobarbital y bromuro de potasio. En el caso de la monoterapia, un estudio muestra que el 60% de los casos respondían favorablemente al tratamiento con una disminución de más del 50% de las crisis, con una dosis de 3.8 mg/kg dos veces al día (Chung et al., 2012). Sin embargo, en algunos casos se pierde el efecto antiepiléptico tras 2-7 meses (Von Klopmann et al., 2007).

- Farmacocinética

Su metabolización es principalmente hepática, aunque también se metaboliza en parte por una enzima deficiente en los perros, la arilamina-N-acetiltransferasa, lo que explica su vida media más larga (15 horas) en la especie canina en comparación con la humana, aunque ésta disminuye si se administra junto a otro fármaco que estimula las enzimas hepáticas, como el fenobarbital (Boothe & Perkins, 2008).

- Efectos secundarios

Los efectos secundarios que se pueden observar son ataxia, sedación y vómitos, que aparecen en el 50% de los casos (Dewey, 2006). Es posible que produzca queratoconjuntivitis seca, y en algunos casos se ha descrito lesión hepática en las primeras semanas de tratamiento y, por tanto, habría que considerarse la suspensión del mismo (Miller et al., 2011).

- Control terapéutico:

En monoterapia, la dosis inicial de zonisamida es de 3 mg/kg dos veces al día, pudiendo aumentarse la dosis hasta 10 mg/kg dos veces al día cuando se administra junto con el fenobarbital. Se recomienda bajar la dosis de fenobarbital un 25% cuando se inicia el tratamiento con zonisamida.

Otras moléculas

- **Gabapentina**: es un aminoácido sintético análogo del GABA que actúa inhibiendo los canales de calcio dependientes de voltaje en el encéfalo. Su metabolismo es parcialmente hepático en la especie canina, antes de eliminarse vía renal, con una vida media de 3-4 horas. Hay dos estudios prospectivos sobre el uso de la gabapentina en

perros con epilepsia refractaria (Sills., 2006). En el primero, 6 de 11 perros tuvieron una respuesta positiva al tratamiento (>50% de reducción de los ataques) tras adición de gabapentina (10 mg/kg vía oral cada 8 horas) a su tratamiento antiepiléptico (Platt et al., 2006). El segundo estudio evaluó el tratamiento coadyuvante con gabapentina oral a la dosis de 35-50 mg/kg/día repartidos cada 8-12 horas en 17 perros y no encontró resultados significantes respecto a la reducción de la frecuencia de las crisis, aunque los autores describieron 3 perros con desaparición total de las crisis durante el tratamiento. Los efectos secundarios son insignificantes, describiendo ataxia leve y sedación (Govendir et al., 2005).

- Pregabalina: es droga antiepiléptica de nueva generación del mismo tipo que la gabapentina, aunque más potente debido a su gran afinidad por el sitio de unión donde ejerce su efecto, los canales de Calcio dependientes de voltaje. El tiempo de vida medio en la especie canina es de 7 horas. La dosis recomendada en perros es de 3-4 mg/kg, vía oral cada 8 horas. Los efectos secundarios incluyen ataxia, sedación. Se recomienda iniciar el tratamiento a 2mg/kg/8 h e ir aumentando 1 mg/kg cada semana hasta la dosis final (Sills., 2006). Hay un estudio sobre el uso de la pregabalina en perros con epilepsia refractaria, en el cual perros respondieron favorablemente al tratamiento (Dewey et al., 2009).
- Felbamato: actúa incrementando el umbral de ataque y previniendo su propagación al reducir los neurotransmisores excitadores en el cerebro e incrementando la actividad GABA. Se utiliza como tratamiento complementario o en monoterapia en el caso de ataques parciales no controlados, con una efectividad del 75-100%. Su metabolismo es 30% hepático. Los efectos secundarios son hepatotoxicidad y citopenia, por lo que se recomienda realizar controles un mes tras iniciar el tratamiento y cada 3 meses una vez estabilizado. La dosis recomendada es 5-10 mg/kg cada 12 horas (Ruehlmann et al., 2001).
- Topiramato: es un monosacárido sustituto del sulfamato con múltiples mecanismos de acción incluyendo modulación de los canales de calcio y facilitación del GABA. Su vida media es corta, 2-4 horas, pero puede continuar su actividad farmacodinámica en el cerebro debido a su gran afinidad por los receptores. La mayoría del fármaco se excreta por la orina sin metabolizar, y no parece que produzca inducción de las enzimas hepáticas. Entre los efectos secundarios destacan una pérdida de apetito, irritabilidad, signos gastrointestinales y sedación. La dosis inicial recomendada es 2-5 mg/kg cada 12 horas hasta 5-10 mg/kg/8 h. El control de esta molécula es complicado, debido a su alto coste y que por la falta de estudios que corroboran su eficacia (Beydoun et al., 2012).
- Lamotrigina: es una nueva droga antiepiléptica no relacionada con las drogas antiepilépticas convencionales que bloquea los canales de sodio voltaje dependientes. Aunque se ha demostrado su eficacia en humanos, en la especie canina es cardiotóxico al transformarse en el metabolito 2-N metil, por lo que no se recomienda su uso.

✓ **Antiepilépticos de tercera generación**

Actualmente se realizan estudios farmacocinéticos para comprobar el potencial de uso en la especie canina de algunas drogas como lacosamida y rufinamida, aunque de momento no se ha comprobado clínicamente su seguridad y eficacia.

- Lacosamida (Vimpat): es un aminoácido funcionalmente probado que reduce la frecuencia de las descargas neuronales y la excitabilidad sináptica. Los mecanismos de acción incluyen el aumento selectivo en la inactivación de los canales de sodio

dependientes de voltaje, produciendo estabilización de las membranas neuronales hiperexcitables. En humanos, esta molécula se absorbe con un mínimo efecto de primer paso, predominando la excreción renal, y buena interacción con otras drogas antiepilépticas. En perros todavía no se conoce su farmacocinética. La administración crónica en perros causa dosis-dependencia, ataxia y reducción de la motilidad gastrointestinal. No se observan alteraciones en el ECG o funciones autonómicas. Ensayos clínicos demostraron una disminución en la frecuencia de los ataques equivalentes al uso de levetiracetam o zonisamida a dosis de 100-200 mg cada 12 horas en humanos. El autor utilizó esta droga a dosis de 5 mg/kg cada 12 horas en perros. Es posible una solución parenteral para uso intravenoso (Beyreyther et al., 2007).

- Rufinamida (Banzel): es una nueva droga antiepiléptica que estructuralmente no se relaciona con ninguna otra. El principal mecanismo de acción está relacionado con la prolongación de la inactividad de los canales de sodio para prevenir la despolarización neuronal. En personas, la droga se absorbe lentamente con baja biodisponibilidad. Se excreta principalmente vía renal, tiene baja afinidad por las proteínas y no se ha observado inducción de las proteínas hepáticas, aunque la interacción con otros metabolitos hepáticos disminuye su concentración sérica. De un total de 9 estudios doble-ciego en personas, 5 revelaron un efecto positivo a la rufinamida para el tratamiento de ataques parciales refractarios, pero no generalizados. En perros Beagle, el rango de vida media es de 5 a 14 horas. Los efectos secundarios en humana incluyen sedación, fatiga y mareos. No se dispone de datos publicados, pero la experiencia del autor dice que la droga se tolera bien por los perros. En la especie canina la dosis inicial es 20 mg/kg cada 12 horas. La concentración sérica puede controlarse para alcanzar el rango terapéutico de 10-25 mgc/ml (Wright et al., 2012).

Aunque las nuevas drogas antiepilépticas han ganado popularidad en el tratamiento de la epilepsia, no hay datos científicos que aseguren su eficacia y seguridad. De hecho, la mayoría de la información viene de ensayos retrospectivos o prospectivos abiertos en los que el resultado del tratamiento no se compara con otro grupo. Consecuentemente, la eficacia del tratamiento está exagerada. Un estudio (Muñana et al, 2009) ha investigado el efecto placebo en perros con epilepsia. El efecto placebo es un fenómeno reconocido, pero poco entendido que implica un efecto terapéutico psicológico o fisiológico no específico producido por una intervención médica que no tiene una actividad específica para la afección que se trata. Se observó una disminución en la frecuencia de las convulsiones en más de la mitad de los perros a los que se administró un placebo comparado con los valores base. Al menos el 30% de estos perros se podían clasificar como que respondían en base a una disminución de la frecuencia de las convulsiones del 50% o mayor. La conclusión que se obtiene de este estudio es que la eficacia de cualquier tratamiento antiepiléptico solo se puede evaluar con precisión cuando se utilizan experimentos controlados con placebos. Hasta el momento, muy pocos estudios de epilepsia introducen el uso de un placebo. La presencia de un fuerte efecto placebo sugiere que los resultados de los ensayos, particularmente aquellos en los que participan pocos animales, deberían interpretarse con cautela.

Tratamiento de urgencia

Las benzodiacepinas son las moléculas adecuadas para el tratamiento de urgencia de ataques epilépticos. Actúan como agonistas sobre los receptores GABA, aumentando la frecuencia de apertura de los canales iónicos y provocando un aumento del flujo entrante de cloro en la célula y, por tanto, una disminución de la excitabilidad. Debido a su corta duración y su fuerte mecanismo de acción, son las moléculas de excelencia para el tratamiento de ataques en *clusters* o *status epilepticus*.

Las lesiones cerebrales secundarias a un ataque pueden ser graves y contribuyen a que aparezcan más crisis (presencia de edema cerebral y/o anoxia celular). Por tanto, el objetivo se basa en parar el ataque lo antes posible, con el fin de corregir los posibles desórdenes sistémicos secundarios (Frontini, 2006).

Por ello, las benzodiacepinas son las moléculas de elección: actúan rápidamente atravesando la barrera hematoencefálica, con una vida media corta y mínimos efectos secundarios. De ellas, el diazepam es el fármaco de elección. El tiempo de vida medio en el perro es de 3.2 horas, aunque el de los metabolitos activos es más largo (hasta 5.2 horas).

La dosis recomendada es de 0.5 a 2 mg/kg., que puede repetirse hasta 3 veces en intervalos de 10 minutos si es necesario (Dewey et al., 2006). La administración del fármaco es vía venosa, si el animal posee un catéter, o vía rectal, por lo que se recomienda tener viales de Valium intrarectal en los hogares de perros epilépticos como terapia de urgencia.

Si los ataques persisten incluso tras la administración de las benzodiacepinas, se puede utilizar un barbitúrico (fenobarbital y tiopental) por vía venosa (bolos o CRI).

En el caso de la epilepsia refractaria al tratamiento, Serrano et al. (2006) describen la utilización de ketamina (antagonista de los receptores NMDA) en el caso de un *status epilepticus*, aunque se necesita investigar más en el tema para valorar los beneficios/riesgos de este tratamiento (Serrano et al., 2006). También es posible utilizar en una situación de emergencia una dosis de carga de bromuro, como por ejemplo 100 mg/kg cada 4 horas o un CRI de bromuro de sodio a 900 mg/kg en 24 horas (Dewey., 2006). El uso del levetiracetam en urgencia también está en estudio, aunque sin resultados favorables (Patterson et al., 2008).

En cualquier caso, se recomienda la hospitalización del animal hasta que se recupere totalmente (con el fin de controlar el periodo post-ictal y limitar las lesiones cerebrales secundarias al ataque).

Terapias alternativas

- Manejo dietético

- Dietas cetogénicas: consiste en la administración de una dieta con un elevado contenido en grasas y restricción del aporte de carbohidratos y proteínas, produciendo un estado similar al ayuno. El uso de esta dieta se ha extrapolado de estudios en humanos que muestran que inducir cetosis puede disminuir la frecuencia de las convulsiones en niños. Sin embargo, el metabolismo es diferente en humanos y en perros y los niveles de cetosis que se inducen fácilmente en el hombre no se pueden inducir en perros mediante manipulación dietética (Thomas et al., 2010).
- Dietas hipoalergénicas: las ventajas que se advierten en la dieta hipoalergénica se deben al hecho de evitar las toxinas o alérgenos que puedan desencadenar convulsiones. Otros autores argumentan que las deficiencias dietéticas o el contenido en grano de las dietas comerciales pueden desencadenar epilepsia y, por lo tanto, argumentan en favor de una dieta de carne cruda con hueso (Luján et al., 2004).
- Suplemento nutricional en ácidos grasos esenciales: los ácidos grasos poliinsaturados como el omega-3 son conocidos por mejorar la transmisión de la información ligada al receptor GABA en el SNC. Estudios en la especie humana han mostrado los efectos beneficiosos de los ácidos grasos esenciales en el tratamiento de la epilepsia (Matthews et al., 2012). Por el momento no se ha demostrado en la especie canina. Estudios del tratamiento con fenobarbital asociado al aceite de pescado (rico en omega-3) han proporcionado resultados prometedores con una disminución considerable de la

frecuencia de los ataques epilépticos en un perro que respondía mal al tratamiento con fenobarbital (Scorza et al., 2009).

- **Acupuntura**

La acupuntura se ha descrito como complemento en el tratamiento de la epilepsia idiopática en animales que no responden de manera óptima al tratamiento farmacológico. Aunque su eficacia no está probada, debido a que no presenta contraindicaciones, es una buena terapia complementaria, aunque el propietario debe estar informado acerca de ello.

- **Estimulación del nervio vago**

En la especie humana, la estimulación del nervio vago está reconocida como un tratamiento de la epilepsia parcial refractaria al tratamiento. Se trata de estimular el nervio vago cervical izquierdo mediante un implante subcutáneo que genera impulsos eléctricos. Este método está poco descrito en la especie canina, aunque se ha demostrado su eficacia en algunos perros (Chandler, 2006; Berjey, 2013).

- **Homeopatía (Belladonna)**

La utilización de la homeopatía es ampliamente utilizada en humanos como tratamiento complementario al farmacológico. Estudios en la especie canina han mostrado que la Belladonna 200C parece una alternativa eficaz en el tratamiento alopático sin presentar inducción enzimática hepática (Varshney, 2007). El protocolo usado por Varshney consistía en administrar vía oral 3-4 gotas de Belladonna 200C cuatro veces al día, y repetir cada 15 minutos durante las crisis. Aunque los efectos se observaban rápidamente, había que continuar el tratamiento al menos 2-3 meses para que fuera realmente eficaz. En todo caso, no se dispone de estudios a gran escala que evidencien la eficacia del mismo.

- **Cirugía**

En medicina humana se usa la cirugía en ciertos tipos de epilepsia basándose en la electroencefalografía para localizar las regiones que actúan como foco epileptogénico. En veterinaria actualmente no se usa este tratamiento, aunque podría utilizarse en un futuro.

FARMACORESISTENCIA: EPILEPSIA REFRACTARIA

Según estudios recientes realizados en la especie humana por la Liga Internacional de Lucha contra la Epilepsia, algunos fenómenos de resistencia a los antiepilepticos estarían directamente relacionados con la hiperactividad de las glicoproteínas P y algunos transportadores ABC. Estos transportadores son generados por la barrera hematoencefálica para regular la entrada de ciertas moléculas en el cerebro. Sin embargo, en el caso de pacientes que sufren epilepsia refractaria se ha demostrado una sobreproducción de estos transportadores (Lazarowski et al., 2007), especialmente tras ataques prolongados o clusters (Pekcec et al., 2009). Esta sobreproducción es responsable del secuestro de la droga en la luz de los capilares sanguíneos, limitando la tasa de penetración en el cerebro y, por tanto, del acceso a su sitio de acción. Además, la administración concomitante de Tariquidar, que es un poderoso inhibidor selectivo de las glicoproteínas P, mejora considerablemente la eficacia terapéutica del antiepileptico en el caso de la epilepsia refractaria. Recientemente se ha demostrado en la especie humana, que la alteración en la unión entre ciertas glicoproteínas y su sustrato (como el fenobarbital) podría estar ligado a un polimorfismo del gen ABCB1. Un estudio similar realizado en el Border Collie ha afirmado la implicación de este gen en los fenómenos de resistencia al fenobarbital (Alves et al., 2011).

Así pues, el conocimiento de las propiedades moleculares de estos transportadores podría en un futuro proporcionar nuevos métodos para la selección de estrategias terapéuticas eficaces en el caso de la epilepsia refractaria en la especie canina (Poolos et al., 2012).

Es indispensable que los propietarios comprendan que la epilepsia idiopática es incurable y que los tratamientos propuestos no son curativos, sino que únicamente permiten la prevención de las crisis.

5.1.8. PRONÓSTICO

El pronóstico depende de la raza, tipo de epilepsia, frecuencia, edad de aparición de las crisis y la precocidad con la que se establezca un tratamiento adecuado. Por lo tanto, la evolución de la enfermedad, su severidad y la respuesta al tratamiento es muy variable de un individuo a otro, lo que hace que el pronóstico sea también variable y sometido a diferentes factores. Estudios recientes han mostrado que la aparición precoz de crisis epilépticas en el Border Collie, así como una frecuencia elevada desde el principio significa un pronóstico reservado (Hülsmeyer et al., 2010).

La raza es uno de los factores más determinantes en el pronóstico. Un ejemplo sería la epilepsia juvenil del Lagotto Romagnolo (llamado comúnmente perro de agua), la cual desaparece espontáneamente a la edad de 8 a 13 semanas. El caso del Labrador es más complejo, ya que tras un tiempo suelen aparecer resistencias al tratamiento. El pastor Australiano no suele responder al tratamiento.

El pronóstico es más favorable cuando se evidencian los factores desencadenantes de las crisis epilépticas, como el período sexual de estro en el caso de las perras. Se ha demostrado que la esterilización en estos casos permite una reducción de la frecuencia de las crisis (Berendt et al., 2008).

Por otra parte, la periodicidad de las crisis (antes y durante el tratamiento) influencia igualmente el pronóstico. Así, un perro correctamente tratado con una buena respuesta al tratamiento puede disminuir sus crisis en frecuencia e intensidad, llegando a tener una vida prácticamente normal y una esperanza de vida equivalente a sus congéneres. De manera contraria, el pronóstico empeora si la frecuencia entre las crisis aumenta. El pronóstico vital puede en algunos casos verse comprometido con la aparición de ataques continuos, lo que constituye una urgencia veterinaria, por lo que los propietarios deben estar debidamente informados.

Un estudio prospectivo de Berendt et al., que incluía a 63 perros, relaciona la epilepsia con un riesgo mayor de sufrir muerte prematura, con una edad media de 7 años para los perros afectados. El tipo de crisis (focal o generalizada) no tiene influencia significativa en el tiempo de supervivencia. La remisión espontánea se estima entorno al 15% (Berendt et al., 2007).

Por último, en algunos casos, la epilepsia puede ser un motivo de eutanasia, ya sea porque la enfermedad no se encuentra bajo control médico o si la calidad de vida del animal y de los propietarios se ve comprometida. Estudios recientes muestran que el 16% de los pastores belgas eutanasiados en Dinamarca es debido a este motivo, con una supervivencia media de 4 años frente a los 12 años por otros motivos de eutanasia (Berendt et al., 2007).

Por otra parte, a pesar de los exámenes complementarios, el diagnóstico de la epilepsia idiopática no es nunca del 100%, ya que existe el error diagnóstico y, por tanto, el tratamiento está en riesgo, lo que influye claramente en el pronóstico a largo plazo.

5.2. CASOS CLÍNICOS

CASO CLÍNICO 1: STELLA

Stella es una perra Setter de 3 años con epilepsia refractaria, cuyo seguimiento es llevado a cabo por la consulta de Neurología de l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort. Los ataques comenzaron en septiembre del 2011. La anamnesis de la primera consulta (noviembre 2011) revela una duración de las crisis de 2-3 minutos y se describen con aullidos, pérdida de la conciencia, pedaleo, ptialismo e incontinencia urinaria en ocasiones. La fase postictal es de aproximadamente una hora y se observa ataxia y paraparesia. El examen general y neurológico es normal. El análisis bioquímico no revela ningún tipo de anomalía (urea, creatinina, ALAT, PAL, proteínas totales y glucosa).

Historial de los ataques epilépticos y tratamiento propuesto:

- De septiembre a noviembre 2011: 3 ataques epilépticos, se comienza un tratamiento a base de fenobarbital 1,7 mg/kg BID.
- De noviembre a febrero 2012: 5 ataques epilépticos, se aumenta la dosis de fenobarbital a 3,5mg/kg BID y se añade el bromuro de potasio a 34 mg/kg/día repartidos en dos tomas.
- Febrero 2012: se exploran todas las causas intracraneanas: se realiza una resonancia magnética y un análisis de líquido cefalorraquídeo, los cuales no revelan anomalías
- De febrero a marzo 2012: 8 ataques epilépticos, de los cuales 3 son generalizados (remarcando dos ataques generalizados en 3 días), aparecen crisis convulsivas bajo una forma incompleta en la que sólo se observa una pérdida de equilibrio. Se realiza una dosis de carga de fenobarbital a 22 mg/kg BID durante un día y pasar a 11,3 mg/kg/día, y bromuro de potasio a 34,5 mg/kg/día en dos tomas. Los análisis de sangre de fenobarbital y bromuro se encuentran dentro del rango terapéutico (11,7 mg/L de fenobarbital 0,68 g/L de bromuro).
- De marzo a mayo 2012: 10 ataques epilépticos, de los cuales 3 son generalizados y 7 parciales con una media de un ataque cada 3 días. Se describe una poliuria/polidipsia y una desaparición del celo desde el comienzo del tratamiento. No se observa mejora alguna tras el aumento de la dosis. Los análisis de fenobarbital y bromuro en sangre son 23,3mg/l y 0,86g/L respectivamente, valores dentro de la normalidad. Se realiza una dosis de carga de bromuro a 58 mg/kg/día durante 3 días, y después bajarla a 45 mg/kg/día, continuando con el fenobarbital a la misma dosis, 11,3 mg/kg/día.
- De mayo a octubre 2012: 27 ataques epilépticos, uno de ellos muy violento que no pudo detenerse a pesar de la administración de 3 inyecciones de valium intrarectales. Los análisis de las moléculas en sangre son 23,5 mg/L de fenobarbital y 0,97g/L de bromuro, dentro de los valores normales. Se aumenta la dosis de fenobarbital a 14.4mg/kg/día y se vuelve a realizar la misma dosis de carga de bromuro bromuro potásico, 58 mg/kg/día durante 3 días, y después bajarla a 45 mg/kg/día. Se observa la aparición de vómitos como efectos secundarios, sobre todo tras la toma de fenobarbital, por lo que se añade metroclopramida al tratamiento.
- De octubre 2012 a marzo 2013: 31 ataques, de los cuales 13 desde enero 2013 y 3 la semana precedente a la consulta. En estos ataques, el animal da vueltas en círculos durante una media hora aproximadamente, para finalmente caer brutalmente en el suelo, pedalear, babear, tomar una postura de opistótonos durante 1-2 minutos, después quedar totalmente paralizada durante media hora y levantarse desorientada y atáxica durante dos horas. La duración total de un ataque es de 3 horas. Los propietarios remarcan que las crisis cada vez son más intensas, y la recuperación tras

ellas es más lenta. Aparecen tanto ataques parciales como generalizados, bien separados o desencadenarse un ataque generalizado inmediatamente tras uno parcial. Los vómitos persisten a pesar de la metrocloraprimida. Los análisis de bromuro y fenobarbital en sangre se encuentran en el rango terapéutico (27,4 mg/L de fenobarbital y 1,25g/L de bromuro). Se decide añadir el tratamiento con Levetiracetam durante un mes a 20 mg/kg tres veces al día, junto con fenobarbital a la misma dosis (14.4mg/kg/día) y aumentar el bromuro de potasio a 60 mg/kg/día.

- Abril 2013: no se observa ningún tipo de mejoría tras el nuevo tratamiento. Stella padece un mismo día 8 ataques epilépticos, donde el periodo postictal conecta un ataque con otro, no recuperándose de los ataques. Los propietarios deciden acudir al servicio de urgencias, dónde hospitalizan al animal y le administran un bolo de Midazolam a 0,3 mg/kg y un CRI a 0.2 mg/kg/h. A pesar del tratamiento de urgencia, no se consiguen parar las crisis epilépticas, llegando hasta 13 en el mismo día, y sin recuperación del animal, por lo que los propietarios deciden eutanasiar al animal.

CASO CLÍNICO 2: TED

Ted es un pastor australiano macho entero nacido el 05/12/2014 diagnosticado con epilepsia refractaria al tratamiento.

Las crisis convulsivas comenzaron en octubre del 2015. Eran crisis parciales y se manifestaban por episodios de alucinaciones y problemas comportamentales (caminaba y comenzaba a correr de repente en la dirección opuesta) de hasta varias horas de duración, cada 4-5 días aproximadamente. El nivel de conciencia era dudoso, de manera que, en ocasiones, los episodios no podían interrumpirse a pesar de las interacciones del propietario.

- El 31 de octubre de 2015, los propietarios acuden a un veterinario por este motivo, que por el momento no les receta ningún antiepileptico.
- El 2 de noviembre de 2015, aparece un nuevo ataque, esta vez con una fase de agresividad (muestra los dientes en señal de amenaza hacia el suelo). Por este motivo, los propietarios deciden acudir al centro Micen Vet en Créteil. El examen neurológico, así como el hemograma y la bioquímica no desvelan anomalías. Se decide realizar una resonancia magnética y una punción de líquido cefalorraquídeo, las cuales no muestran anomalías.
- El 12 de noviembre de 2015, Ted vuelve a padecer un ataque parcial, por lo que regresan al centro veterinario, donde se le realiza una segunda punción de líquido cefalorraquídeo, cuyo resultado es totalmente normal. Se inicia un tratamiento antiepileptico a base de Levetiracetam a 25 mg/kg tres veces al día.
- El 18 y el 20 de noviembre de 2015, Ted presenta un ataque epiléptico de corta duración. Aunque el segundo tiene la característica de que el animal gira en círculos.
- El 23 de noviembre de 2015 los propietarios deciden acudir a la consulta del hospital veterinario de l'École Vétérinaire d'Alfort. Tanto el examen clínico general como el neurológico en consulta son totalmente normales. Tras las pruebas realizadas por su anterior veterinario, se sospecha de una epilepsia de tipo primario. La posología del Levetiracetam se aumenta a 37 mg/kg TID.
- En diciembre de 2015, los propietarios informan de ataques generalizados con manifestaciones tónico-clónicas sin fase de aura percibida. El animal se encuentra en decúbito con movimientos de pedaleo durante un minuto, seguido de una fase postictal de una hora de duración aproximadamente en la que el animal está desorientado y jadea. La frecuencia de los ataques es de uno cada 10 días,

aumentando progresivamente hasta padecerlos de manera cotidiana en marzo de 2016, por lo que deciden regresar a la consulta de neurología. Se realiza un panel sanguíneo que no revela anomalías y se adapta el tratamiento: Levetiracetam 34,6 mg/kg TID y dosis de carga de Fenobarbital a 4,6 mg/kg dos veces al día durante dos días y disminuirla a 2,3 mg/kg BID.

- Los propietarios informan de una mejora transitoria tras la instauración del tratamiento, durante las dos primeras semanas post tratamiento no se desarrolla ningún ataque epiléptico. Sin embargo, a partir de la tercera semana aparece un ataque cada dos días. Los ataques aumentan en frecuencia e intensidad, manifestándose por un decúbito, movimientos tónico-clónicos, ptialismo, inconsciencia y algunas veces incontinencia fecal y urinaria. La fase de ictus dura alrededor de un minuto, seguida por la fase post ictal de una hora donde Ted está desorientado, jadea y se choca contra obstáculos.
- El 03 de mayo de 2016, Ted padece 9 ataques en 24 horas, en las que los propietarios informan de dos episodios de problemas neurológicos de hora y media de duración, caracterizadas por movimientos tónico-clónicos interrumpidos y desorientación marcada. Los propietarios mantienen al animal en el suelo para evitar que se choque contra los obstáculos. Los otros ataques observados son de corta duración: fase tónico-clónica de dos minutos, tras la que Ted se levanta y tan sólo remarcán un jadeo. Acuden al servicio de urgencias, donde padece un ataque parcial complejo y uno generalizado tónico-clónico. Ted es hospitalizado con el objetivo de estabilizarlo, administrándole dos bolos de midazolam (0,2 mg/kg IV). Se realiza un análisis sanguíneo completo que no desvela anomalías. La concentración de fenobarbital en sangre es de 8,32 mg/L, dentro del rango terapéutico. Durante la hospitalización Ted padece 3 ataques el mismo día, se le realiza una dosis de carga de fenobarbital a 20 mg/kg/día y tres días más tarde se le da el alta bajo el siguiente tratamiento: fenobarbital 5 mg/kg BID y levetiracetam 37,5 mg/kg TID.
- Hasta noviembre de 2016, Ted padecía un ataque cada 15 días. A partir de ese momento, los ataques epilépticos han aumentado en frecuencia e intensidad. Se aumenta la dosis de los medicamentos; fenobarbital 6,5 mg/kg BID y levetiracetam 45 mg/kg TID.
- El 22 de diciembre de 2016, los propietarios olvidan darle la medicación a Ted, por lo que el animal empieza a tener un ataque al día. El 27 de diciembre llega a tener 5 ataques, por lo que los propietarios deciden acudir al servicio de urgencias. Durante la consulta, Ted padece un ataque generalizado, en el que permanece decúbito lateral, con movimientos tónico-clónicos, pedaleo, ptialismo, pérdida de conciencia y se golpea violentamente la cabeza contra el suelo. Se le administra un primer bolo de Midazolam a 0,2 mg/kg y se hace una pequeña evaluación del animal, que presenta miosis y ausencia del reflejo de amenaza. A pesar del bolo, Ted continúa muy agitado y padeciendo crisis convulsivas, por lo que se le administran dos bolos más y se hospitaliza con el objetivo de estabilizar el animal bajo un CRI de midazolam a 0,2mg/kg/h. Se realiza un control de fenobarbital en sangre, que se encuentra dentro del rango terapéutico, 32,6 mg/L. Así mismo se realiza una bioquímica que desvela un aumento de PAL. El 3 de enero de 2017 se le proporciona el alta, con el siguiente tratamiento: fenobarbital 7 mg/kg BID, levetiracetam 45 mg/kg TID y bromuro potásico a la dosis de carga de 130 mg/kg/día y reducirla tres días más tarde a 45 mg/kg/día, en dos tomas.
- De enero a marzo 2017, Ted presenta dos ataques epilépticos parciales (pedaleo sin pérdida de conciencia) en enero, dos en febrero y ninguna en el mes de marzo.

- El 1 de abril de 2017, los propietarios deciden llevar a Ted a urgencias debido a que ha padecido un ataque a las 8 de la mañana y varios ataques en grupo desde las 12 a las 2 de la tarde. Además, comentan que Ted ha tenido episodios de vómitos y diarreas durante 2-3 días. Se han producido ataques epilépticos de 5 a 30 minutos de duración con una frecuencia de uno al día desde la última visita. Como pródromo, los propietarios evidencian un balanceo de cabeza durante varios segundos con la boca abierta, movimientos de pedaleo, decúbito lateral, en hipovigilancia pero reacciona a los estímulos. La fase post ictal dura de 15 a 30 minutos, siendo la duración total de la crisis de una hora aproximadamente. El examen clínico general a la admisión en urgencias no presenta anomalías. Ted está consciente y su postura en estación y al caminar es normal. No presenta ninguna anomalía a la palpación de la columna vertebral ni a la manipulación del cuello. Tanto la propiocepción como los reflejos medulares son normales. En el examen de los nervios craneales, se observa una midriasis, aunque el reflejo fotomotor es normal. A las 5 de la tarde, Ted sufre 3 ataques en grupo, mostrando pedaleo sin pérdida de conciencia. Cada ataque dura alrededor de 5 minutos y son tratados con diazepam a 0,5 mg/kg intravenoso. A las 6 de la tarde, vuelve a padecer un ataque con la misma presentación, por lo que se vuelve a tratar de igual manera. A las 7 y 11 de la tarde, presenta dos ataques que se resuelven espontáneamente sin ningún tratamiento. Durante la hospitalización se le realiza una bioquímica que revela un aumento de la actividad enzimática de las fosfatasas alcalinas, secundaria al tratamiento con fenobarbital. Así mismo, los análisis de fenobarbital en sangre se encuentran dentro del rango terapéutico, 36,3 mg/L. Se comienza una nueva pauta de tratamiento: dosis de carga de fenobarbital 7 mg/kg dos veces al día durante dos días y reducirla a 5 mg/kg BID, dosis de carga de levetiracetam 120 mg/kg TID durante dos días y reducirla a 34 mg/kg TID, bromuro de potasio a 13,2 mg/kg BID, pero sufre una nueva crisis a la salida por lo que se ajusta una dosis de carga a 100 mg/kg/día durante tres días y reducirla a la dosis de mantenimiento de 22 mg/kg BID.
- A día de hoy Ted se encuentra estable, padeciendo una media de uno o dos ataques cada mes, incluso en junio no presentó ningún ataque.

6. CONCLUSIONES

1. La epilepsia refractaria es un problema que afecta a un tercio de los perros epilépticos, por lo que el conocimiento de la enfermedad y cómo enfrentarse a ella, es fundamental en la clínica de pequeños animales.
2. En algunos casos de epilepsia refractaria se ha demostrado un origen genético, aunque en otros no está claro, y muchos aspectos de su fisiopatología todavía se desconocen
3. El pronóstico de la epilepsia depende de la raza, tipo de epilepsia, frecuencia, edad de aparición de las crisis y la precocidad con la que se establezca un tratamiento adecuado. Por lo tanto, la evolución de la enfermedad, su severidad y la respuesta al tratamiento es muy variable de un individuo a otro, lo que hace que el pronóstico sea también variable y sometido a diferentes factores.
4. La epilepsia refractaria es una enfermedad en la que las convulsiones no se llegan a controlar nunca por lo que conocer todo el arsenal terapéutico disponible y aplicar adecuadamente cada uno, ajustándolo a cada paciente de manera individual, así como un control riguroso en el tiempo, es fundamental para lograr en la medida de lo posible un control de los ataques.

5. Los estudios y ensayos terapéuticos con moléculas antiepilépticas utilizadas en medicina humana, nos permitirán en un futuro su uso en veterinaria y lograr un mayor control de la enfermedad, aunque por el momento su eficacia no está demostrada.

CONCLUSIONS

6. Refractory epilepsy is a problem that affects a third of epileptic dogs, so knowledge of the disease and how to deal with it, is essential in the clinic of small animals.
7. In some cases of refractory epilepsy, a genetic origin has been demonstrated, although in others it is unclear, and many aspects of its pathophysiology are still unknown.
8. The prognosis of epilepsy depends on the race, type of epilepsy, frequency, age at onset of seizures and the precocity with which an adequate treatment is established. Therefore, the evolution of the disease, its severity and response to treatment is very variable from one individual to another, which makes the prognosis also variable and subject to different factors.
9. Refractory epilepsy is a disease in which seizures are never controlled, so we know all the available therapeutic arsenal and properly apply each, adjusting to each patient individually, as well as a rigorous control over time, is essential to achieve control of attacks as much as possible.
10. Studies and therapeutic trials with antiepileptic molecules used in human medicine will allow us in the future their use in veterinary medicine and achieve greater control of the disease, although today their efficacy has not been proven.

7. VALORACIÓN PERSONAL

Realizar esta revisión bibliográfica ha sido una experiencia muy satisfactoria y autodidacta, dándome la oportunidad de mejorar la capacidad de búsqueda en las diferentes fuentes de información, ya sean bases de datos, como libros y revistas científicas.

Además, he podido conocer en profundidad la patología de la epilepsia y sus posibilidades terapéuticas, especialmente de la epilepsia refractaria, una enfermedad que me causa especialmente curiosidad y de la que todavía se desconocen muchos factores.

8. AGRADECIMIENTOS

Me gustaría dedicar este trabajo a todas aquellas personas que me han acompañado a lo largo de estos cinco años, especialmente a mi madre, Angelita, y mi hermana, Tamara, sin su constante apoyo y entusiasmo no habría sido posible.

De igual manera, agradecer a mi directora Sylvia García-Belenguer su ayuda, apoyo e infinita paciencia para realizar este trabajo en la distancia. Gracias por ser tan buena profesional y persona.

Así mismo, agradecer a Hélène Voendermberg y Stephanie Blot, residente y profesor del servicio de neurología de l'École Vétérinaire d'Alfort por cederme los casos clínicos expuestos.

9. BIBLIOGRAFIA

- ALVES L., HÜLSMEYER V., JAGGY A., LEEB T. & DRÖGEMÜLLER M. 2011. Polymorphisms in the ABCB1 Gene in Phenobarbital Responsive and Resistant Idiopathic Epileptic Border Collies. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25, 484-489
- BARONE G., ZIEMER L.S., SHOFER F.S., STEINBERG S.A. Risk factors associated with development of seizures after use of iohexol for myelography in dogs: 182 cases. 2002. *J Am Vet Med Assoc* 220, 1499-1502.
- BHATTI S.F.M., DE RISIO L., MUÑANA K., PENDERIS J., STEIN V.M., TIPOLD A. et al. International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe. 2015. Vol. 11, pp. 176.
- BERENDT M. Epilepsy in the dog and cat: Clinical presentation, diagnosis, and therapy. The European Journal of Companion Animal Practice. 2008. Vol. 18, n° 1, pp. 37-45
- BERENDT M., GREDAL H., ERSBOLL A.K., ALVING J. Premature Death, Risk Factors, and Life Patterns in Dogs with Epilepsy. 2007. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16, 95-99
- BERENDT M & GRAM L. Epilepsy and seizure classification in 63 dogs: a reappraisal of veterinary epilepsy terminology. 1999. *J Vet Intern Med* 13, 14-20.
- BERENDT M., FARQUHAR R.G., MANDIGERS P.J.J., PAKOZDY A., BHATTI S.F.M., DE RISIO L. et al. International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Veterinary Research*. 2015. Vol. 11, pp. 182
- BERJY G.K. Neurostimulation in the treatment of epilepsy. *Exp Neurol* 2013
- BEYREYTHE B.K., FREITAG J., HEERS C., KREBSFANGER N., SCHARFENECKER U., STOHR T. Lacosamide: a review of preclinical properties. 2007. *CNS Drug Rev* 13:21-142. Citado por Michel Podell en Antiepileptic drug Therapy and Monitoring, 2013.
- BEYDOUN A., D'SOUZA J. Treatment of idiopathic generalized epilepsy- a review of the evidence. 2012. *Expert Opin Pharmacother* 9: 1283- 1298. Citado por Michel Podell en Antiepileptic drug Therapy and Monitoring, 2013.
- BLUME W.T., LÜDERS H.O., MIZRAHI E., TASSINARI C., VAN EMDE BOAS W., ENGEL J. 2001. Glossary of descriptive terminology for inctal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 42,1212-1218.
- BOOTHE D.M. et PERKINS J. Disposition and safety of zonisamide after intravenous and oral single dose and oral multiple dosing in normal hound dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2008. Vol. 31, n° 6, 544-553
- BROWN C.A., MUNDAY J., MATHUR S., BROWN S.A. Hypertensive encephalopathy with reduced renal function. 2005. *Vet Pathol* 42, 642-649
- CHANDLER K. Canine epilepsy: what can we learn from human seizure disorders? *Veterinary Journal* (London, England: 1997). 2006. Vol. 172, n° 2, pp. 207217
- CHARALAMBOUS M., BRODBELT D. et VOLK H.A. Treatment in canine epilepsy--a systematic review. *BMC veterinary research*. 2014. Vol. 10, pp. 257
- CHUNG J.Y., HWANG C.Y., CHAE J.S., AHN J.O., KIM T.H., SEO K.W. et al. Zonisamide monotherapy for idiopathic epilepsy in dogs. *New Zealand Veterinary Journal*. 2012. Vol. 60, n° 6, pp. 357359.
- CZAPIŃSKI P., BLASZCZYK B. et CZUCZWAR S.J. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2005. Vol. 5, n° 1, pp. 3-14
- DE RISIO L., BHATTI S., MUÑANA K., PENDERIS J., STEIN V., TIPOLD A. et al. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. 2015. *BMC veterinary research*. Vol. 11, 148
- DEWEY C.W. Capítulo 5. Encephalopathies: disorders of the brain. 2008. En Dewey C.W (Ed) *A Practical guide to canine and feline neurlogy*. 2ndEd. Wiley- Blackwell 115-120.
- DEWEY C.W. New maintenance anticonvulsant therapies for dogs and cats. 2009. Citado por Bonagura J.D., Twedt D.C., *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV*. Saunders- Elsevier 1066- 1069.

DEWEY C.W., CERDA-GONZALEZ S., LEVINE J.M., ET AL. Pregabalin as an adjunct to phenobarbital, potassium bromide, or a combination of phenobarbital and potassium bromide for treatment of dogs with suspected idiopathic epilepsy. *J Am Vet Med Assoc* 235: 1442-1449. Citado por Karen R Muñana en Management of Refractory Epilepsy (2013).

DEWEY C.W., GUILIANO R., BOOTHE D.M., BERG J.M., KORTZ G.D., JOSEPH R.J. & BUDSBERG S.C. 2004. Zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. *2009 J Am Anim Hosp Assoc* 40, 285-291

DEWEY C.W. Anticonvulsant therapy in dogs and cats. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice.* 2006. Vol. 36, n° 5, pp. 1107-1127, vii

DIARD P. Traitement de l'épilepsie essentielle canine au phénobarbital: étude clinique de ses effets sur la concentration sérique des hormones thyroïdiennes chez les chiens Golden et Labrador retrievers. 2004. *Thèse Méd Vét:* Lyon, 73, 190.

DORMAN D.C. Capítulo 20: Neurotoxicological syndromes. 2008. En Dewey C.W. (Ed) *A practical guide to canine and feline neurology.* 2^a Ed. Wiley-Blackwell 607-632

EKENSTEDT K.J. et OBERBAUER A.M. Inherited Epilepsy in Dogs. *Topics in Companion Animal Medicine.* 2013. Vol. 28, n° 2, pp. 51-58

ENRIQUEZ B., BARRE T., TISSIER R., DUCHE A., DUCHE J.C., THIBAUD J., BLOT S., TILLEMENT J.P. Traitement de l'épilepsie chez le chien: intérêt du suivi. 2010. *Le Point Vétérinaire*, 244, 46-49

FISCHER A, KONRAD J., HEIDRUN P et al. L'épilepsie idiopathique chez le chien. Enke Verlag. 2015

FRONTINI A. Crédration d'un site Internet à destinarior des propriétaires de carnivores domestiques atteints d'épilepsie primaire. 2006. *Thèse Méd Vét:* Allfort, 120, p46

GOVENDIR M., PERKINS M., MALIK R. Improving seizure control in dogs with refractory epilepsy using gabapentin as an adjunctive agent. 2005. *Aust Vet J* 83: 602-608. Citado por Karen R Muñana en Management of Refractory Epilepsy (2013)

GRANGER N. Les indications de l'IRM en neurologie. 2005. *Le Point Veterinaire*, 252, 68-73

HOJO T., OHNO R., SHIMODA M. & KOKUE (2002) Enzyme and plasma protein induction by multiple oral administration of phenobarbital at a therapeutic dosage régimen in dogs. *J Vet Pharmacol Therap* 25, 121-127

HÜLSMEYER V., FISCHER A., MANDIGERS P.J., DERISIO L., BERENDT M., et al. International Veterinary Epilepsy Task Force's current understanding of idiopathic epilepsy of genetic or suspected genetic origin in purebred dogs. *BMC veterinary research.* 2015. Vol. 11, 175

JAGGY A., BERNARDINI M. 1998. Idiopathic epilepsy in 125 dogs: a long-term study. Clinical and electroencephalographic findings. *J Small Anim Pract* 39, 29-32

JOKINEN T., METSÄHONKALA L., BERGAMASCO L., VIITMAA R., SYRJÄ P., LOHI H., SNELLMAN M., ET AL. Benign Familial Juvenile Epilepsy in Lagotto Romagnolo in dogs. 2007. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 464-471

KEARSLEY-FLEET L., O'NEILL D.G., VOLK H.A., CHURCH D.B. et BRODBELT D.C. Prevalence and risk factors for canine epilepsy of unknown origin in the UK. *The Veterinary Record.* 2013. Vol. 172, n° 13, pp. 338

KLINE K.L. 1998. Canine epilepsy. *Clon Tech Small Anim Pract* 113, 152-158

KWAN P., ARZIMANOGLOU A., BERG A.T., ET AL. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. 2010.

LAZAROWSKI A., CZORNYJ L., LUBIENIEKI F., GIRARDI E., VAZQUEZ S. & D'GIANO C. 2007. ABC transporters during epilepsy and mechanisms underlying miltidrug resistance refractory epilepsy. *Epilepsia*, 48 Suppl 5, 140-149

LICHT B.G., LICHT M.H., HARPER K.M., LIN S., CURTIN J.J., HYSON L.L., WILLARD K. Clinical presentations of naturally occurring canine seizures: similarities to human seizures. 2002. *Epilepsy & behavior* 3, 460-470.

LORENZ M.D. & KORNEGAY J.N. Capítulo 13. Seizures, Narcolepsy and Cataplexy. 2004. En *Handbook of Veterinary Neurology*, Saunders 323-344.

LUJÁN A., SCOTT S.D., ANDERSON T.J. The role of diet in refractory canine epilepsy- a retrospective case series (abst). In: BSAVA Congress 2004, editor. *Scientific Proceedings. British Small Animal Veterinary Association* 53:2004.

MARCH P.A. Seizures: classification, etiologies, and pathophysiology. *Clinical Techniques in Small Animal Practice.* 1998. Vol. 13, n° 3, pp. 119131

- MARCH PA, PODELL M, SAMS RA. Pharmacokinetics and toxicity of bromide following high-dose oral potassium bromide administration in healthy Beagles. *J Vet Pharmacol Ther* (2002);25:425-432
- MATTHEWS H., GRANGER N., WOOD J. & SKELLY B. 2012. Effects of essential fatty acid supplementation in dogs with idiopathic epilepsy: a clinical trial. *Veterinary Journal*, 191, 396-398
- MEROLA V., KHAN S., GWALTNEY-BRANT S. Ivermectin toxicosis in dogs: a retrospective study. 2009. *J Am Anim Hosp Assoc* 45, 106-111
- MILLER M.L., CENTER S.A., RANDOLPH J.F. LEPHERD M.L., CAUTELA M.A. & DEWEY C.W. 2011. Apparent acute idiosyncratic hepatic necrosis associated with zonisamide administration in a dog. *J Vet Inter Med* 25,1156-1160
- MOORE S.A., MUÑANA K.R., PAPICH M.G., NETTIFEE- OSBORNE J.A. 2011. The pharmacokinetics of levetiracetam in healthy dogs concurrently receiving phenobarbital. *J Vet Pharmacol Ther* 34, 31-34
- MORALES C., MONTOLIU P. Neurología canina y felina. 2012
- MÜLLER P.B., WOLFSHEIMER K.J., TABOADA J., HOOSGOOD G., PARTINGTON B., GASCHEN F.P. (2000) Effects of long-term phenobarbital treatment on thyroid and adrenal axis and adrenal function tests in dogs. *J Vet Phar Ther* 34, 17-24
- OBERBAUER A., BELANGER J.M., GROSSMAN D., REGAN K.R., FAMULA T.R. Genome- wide linkage scan for loci associated with epilepsy in Belgian shepherd dogs. 2010. *BMC Genetics* 11
- OLBY N. Adverse CNS reactions caused by drugs. Proceedings of the 62th International SCIVAC Congress. 2009. Rimini, Italia
- OLBY N. Refractory seizures. 2005. Proceedings of the North American Veterinary Conference, Orlando, Florida
- OTTMAN R., BARKER- CUMMINGS C., LEIBSON C.L., VASOLI V., HAUSER W.A., BUCHHALTER J.R. Vlidation of a brief screening instrument for the ascertainment of epilepsy. 2010. *Epilepsia*, 51, 191-197
- PACKER R.M.A., NYE G., PORTER S.E. et VOLK H.A. Assessment into the usage of levetiracetam. in a canine epilepsy clinic. *BMC veterinary research*. 2015. Vol. 11, pp. 25
- PATTERSON E.E., MICKELSON J.R., ROBERTS M.C., MCVEY A.S., O'BRIEN D.P., JOHNSON G.S., AMSTRONG P.J. Clinical characteristics and inheritance of idiopathic epilepsy in Vizlas. 2003. *J Vet Intern Med* 17, 319-325.
- PATTERSON E.E., GOEL V., CLOYD J.C., O'BRIEN T.D., FISHER J.E., DUNN A.W., LEPPIK I.E. Intramuscular intravenous and oral levetiracetam in dogs: safety and pharmacokinetics.2008. *J Vet Pharmacol Therap* 31,m253-258.
- PATTERSON, E.E., 2014. Status epilepticus and cluster seizures. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. Citado por Citado por Rowena M.A. Packer, Nadia K. Shibab, Bruno B.J. Torres, Holger A. Volk, Risk factors for cluster seizures in canine idiopathic epilepsy.
- PEKCEC A., UNKRÜER B., STEIN V., BANKSTAHL J.P., SOERENSEN J., TIPOLD A., BAUMGÄRTNER W. 2009. Over-expression of P- glycoprotein in the canine brain following spontaneous status epilepticus. *Epilpsy Research*, 83, 144-151
- PENDERIS J. Seizure investigation and management. Proceeding of the 33 worls small animal veterinary congress.2008. Dublin, Ireland.
- PERUCCA E. In: Shorvon, Perucca, Engel, editors. The tratment of Epilepsy; p.121. Somerset, NJ 2009. Citado por Michel Podell en Antiepileptic drug Therapy and Monitoring, 2013.
- PLATT S.R. How I treat status epilepticus. En Proceeding of the 33 World Small Animal Veterinary Congress. Dublin, Ireland. 2008.
- PLATT S.R. Seizures and epilepsy: treatment options. En Proceedings of 34 World Small Animal Veterinary Congress. Sao Paolo, Brasil. 2009.
- PLATT S.R., ADAMS V., GAROSI L.S., ET AL. Treatment with gabapentin of 11 dogs with refractory idiopathic epilepsy. 2006. *Vet Rec* 159:881-884. Citado por Karen R Muñana en Management of Refractory Epilepsy (2013).
- PODELL M., FENNER W., POWERS J.D. Seizure classification in dogs from a non-referral-based population. 1995. *J Am Vet Med Assoc* 206, 1721-1728.
- PODELL M. Seizures. 2004. En: Platt S.R., Olby N.J., Eds (2004) BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology, 3^a Ed. British Small Animal Veterinary Association 97-112.

PODELL M. How I treat status epilepticus. 2009. En: Proceedings of the SEVC 44º Congreso Nacional de AVEPA, Barcelona, Spain.

PODELL M. Antiepileptic Drug Therapy and Monitoring. Topics in Companion Animal Medicine. 2013. Vol. 28, nº 2, pp. 5966

POMA R., OCHI A., CORTEZ M.A. Absence seizures with myoclonic features in a juvenile Chihuahua dog. 2010.

POOLOS N.P., WARNER L.N., HUMPHREYS S.Z., WILLIAMS S. Comparative efficacy of combination drug therapy in refractory epilepsy. 2012. *Neurology* 78: 62-68

RUEHLMANN D.S., PODELL M., MARCH P.A. Treatment of partial seizures and seizure- like activity with felbamate in six dogs. 2001. *J Small Anim Pract* 42: 403-408. Citado por Michel Podell en Antiepileptic drug Therapy and Monitoring, 2013.

Rundfeldt C, Loscher W. The pharmacology of imepitoin: the first partial benzodiazepine receptor agonist developed for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2014;28:29-43

RUNDFELDT C., GASPARIC A. et WŁAŻ P. Imepitoin as novel treatment option for canine idiopathic epilepsy: pharmacokinetics, distribution, and metabolism in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2014. Vol. 37, nº 5, pp. 421-434

RUNDFELDT C., TIPOLD A. et LÖSCHER W. Efficacy, safety, and tolerability of imepitoin in dogs with newly diagnosed epilepsy in a randomized controlled clinical study with long-term follow up. *BMC veterinary research*. 2015. Vol. 11, pp. 228.

SCORZA F.A., CAVALHEIRO E.A., ARIDA R.M., TERRA V.C., SCORZA C.A., RIBEIRO M.O. & CYSNEIROS R.M. 2009. Positive impact of omega-3 fatty acid supplementation in dog with drug-resistant epilepsy: A case study. *Epilepsy & Behavior*, 15, 527-528

SERRANO S., HUGHES D. & CHANDLER K. 2006. Use of ketamine for the Management of Refractory Status Epilepticus in a Dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 194-197

SHORT A.D., DUNNE A., LOHI H., BOULTON S., CARTER S.D., TIMOFTE D., OLLIER W. Characteristics of epileptic episodes in UK dog breeds: an epidemiological approach. 2011. *Veterinary Record*, 169

SILLS G.J. The mechanism of action of gabapentin and pregabalin. 2006. *Curr Opin Pharmacol* 6:108-113. Citado por Karen R Muñana en Management of Refractory Epilepsy (2013).

STEFAN H. & FEUERSTEIN T.J. Novel anticonvulsant drugs. 2007. *Phar & Ther* 113, 165-183.

SCHWARTZ- PORSCHE. 1994. Clinical syndromes in veterinary neurology(second ed.), Mosby-Year Book, St. Louis, USA (1994), 234-251

SMITH P.M., TALBOT C.E., JEFFERY N.D. Findings on low-field cranial MR images in epileptic dogs that lack interictal neurological deficits. 2008. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 176, 320-325

SONG T.J., KIM S.J., KING G.S., CHOI Y.C., KIM W.J. The prevalence of thyrotoxicosis-related seizures. 2010. *Thyroid* 20, 955-958.

THOMAS W.B. Idiopathic epilepsy in dogs and cats. The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice. 2010. Vol. 40, nº 1, pp. 161-179. Citado por Rowena M.A. Packer, Nadia K. Shibab, Bruno B.J. Torres, Holger A. Volk, Risk factors for cluster seizures in canine idiopathic epilepsy (2016)

VIITMAA R., CIZINAUSKAS S., BERGAMASCO L.A., KUUSELA E., PASCOE P., TEPOPO A.M. et al. Magnetic resonance imaging findings in Finnish Spitz dogs with focal epilepsy. 2006. *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 20, nº 2, 305-310

VON KLOPMANN T., RAMBECK B. & TIPOLD A. 2007. Prospective study of zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. *J Small Anim Pract* 48, 134-138

WEBB A.A., MCMILLAN C., CULLEN C.L., BOSTON S.E., TURNBULL J., MINASSIAN B.A. Lafora disease as a cause of visually exacerbated myoclonic attacks in a dog. 2009. *Can Vet J*, 50, 963-967

WRIGHT H.M., CHEN A.V., MARTINEZ S., DAVIES N.M. Pharmacokinetics of rufinamide in dogs. 2012. *J Vet Pharm* 35:529-533. Citado por Michel Podell en Antiepileptic drug Therapy and Monitoring, 2013

ZIMMERMANN R., HÜLSMEYER V.I., SAUTER- LOUIS C., FISCHER A. Status epilepticus and epileptic seizures in dogs. 2009. *Journal of Veterinary Internal Medicine/ American College of Veterinary Internal Medicine*, 23, 970-976