



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

CARACTERÍSTICAS Y PREVALENCIA DE LA EPILEPSIA
EN LA ESPECIE CANINA Y FELINA

CHARACTERISTICS AND PREVALENCE OF THE
EPILEPSY IN CANINE AND FELINE SPECIES

Autor/es

MARTA SANZ PUYO

Director/es

SYLVIA GARCÍA-BELENGUER LAITA

Facultad de Veterinaria

2017

RESUMEN	2
SUMMARY	2
INTRODUCCIÓN	2
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	3
METODOLOGÍA	3
RESULTADOS DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	4
EPILEPSIA: Definición y clasificación	4
ETIOPATOGENIA.....	5
CARACTERÍSTICAS DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS.....	8
INCIDENCIA DE LA EPILEPSIA:.....	12
▪ ESPECIE CANINA	12
▪ ESPECIE FELINA.....	15
TRATAMIENTO	17
▪ FENOBARBITAL	18
▪ IMÍPETOINA.....	20
▪ BROMURO POTÁSICO.....	20
▪ BENZODIACEPINAS	22
▪ FÁRMACOS DE SEGUNDA GENERACIÓN	23
CASOS REALES: Descripción de casos en las especies canina y felina	25
CONCLUSIONES	28
CONCLUSIONS	29
VALORACIÓN PERSONAL	29
BIBLIOGRAFÍA	30

RESUMEN

La decisión de realizar el Trabajo Fin de Grado, Características y prevalencia de la epilepsia en la especie canina y felina se debe a las experiencias vividas en las estancias de prácticas en diferentes clínicas veterinarias, con pacientes que padecían esta patología. La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más importantes, dándose tanto en la especie canina como en la felina. Una visión en conjunto de cómo afecta a ambas especies y sus características es indispensable para la valoración de la enfermedad y la elección del tratamiento. Los objetivos de este trabajo son realizar una revisión bibliográfica de todos los aspectos a tener en cuenta a la hora de conocer la etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la patología epiléptica, complementándola con una revisión de casos clínicos. Como resultado se lleva a cabo un trabajo en el que se entrelazan diferentes estudios realizados a lo largo del tiempo en ambas especies, e integrando las diferentes conclusiones obtenidas en cada uno de ellos.

SUMMARY

The decision to carry out the Final Degree Project, Characteristics and prevalence of the epilepsy in canine and feline species is due to the experiences lived in the internships in different veterinary clinics, with patients suffering from this pathology. Epilepsy is one of the most important neurological diseases, occurring in both the canine and feline species. An overview of how it affects both species and their characteristics is indispensable for the assessment of the disease and the choice of treatment. The objectives of this work are to carry out a bibliographic review of all the aspects to be taken into account in order to know the etiopathogenesis, diagnosis and treatment of the epileptic pathology, complementing it with a review of clinical cases. As a result, a work is carried out in which different studies carried out over time are interwoven in both species and integrating the different conclusions obtained in each one of them.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una enfermedad que provoca alteraciones del sistema nervioso. En la especie canina tiene una incidencia del 0.5-5% y en la especie felina del 1-2%. Su etiopatogenia es variada según si su origen es intracraneal (epilepsias propiamente dichas) ó extracraneal (crisis reactivas), presentando diferentes manifestaciones clínicas. Su diagnóstico diferencial es complejo y amplio siendo más frecuentes un tipo de causas u otras según si el animal

pertenece a la especie canina o felina. El tratamiento variará dependiendo del origen de la enfermedad.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La decisión de realizar el Trabajo Fin de Grado (TFG) sobre el tema de la epilepsia en las especies canina y felina se debe a las experiencias vividas en las estancias de prácticas en diferentes clínicas veterinarias, con pacientes que padecían esta patología. Se trata de una enfermedad frecuente en ambas especies, con diferentes formas de presentación dependiendo de factores como la especie, la raza, la edad,...etc. Su diagnóstico no siempre es fácil y debe enfocarse a buscar la causa de la enfermedad, para lo cual se requiere integrar conocimientos de neurología con diferentes aspectos de la clínica y patología veterinaria (infecciones, tóxicos, traumas, neoplasias...).

A pesar de su frecuencia de presentación, la epilepsia sigue siendo todavía una gran desconocida en muchos aspectos de su etiopatogenia y posibilidades terapéuticas. Conocer en profundidad esta patología así como los últimos avances científicos sobre su patogenia, diagnóstico y tratamiento tiene un gran interés clínico.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica actualizada de la prevalencia, características y tipos de epilepsia que se pueden presentar en las especies canina y felina, para entender mejor la etiopatogenia de esta enfermedad y profundizar en cómo debe realizarse el enfoque diagnóstico y terapéutico en ambas especies. Al mismo tiempo, se realizará la descripción y seguimiento de distintos casos clínicos reales atendidos en el servicio de neurología del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza (HVUZ), a partir de los cuales se podrá discutir y valorar las limitaciones diagnósticas y terapéuticas que se encuentran en la clínica diaria.

METODOLOGÍA

Para alcanzar este objetivo se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos científicas (Sciendirect y Medline mediante la búsqueda con Pubmed) y en libros especializados de neurología veterinaria.

Las palabras clave utilizadas para la estrategia de búsqueda han sido: Epilepsy, Incidence, Prevalence, Epidemiology, Etiopathogenesis, Diagnosis, Canine y Feline.

Por otro lado, para realizar el estudio de casos reales se ha realizado una selección de casos clínicos representativos de entre los historiales clínicos del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza.

RESULTADOS DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

EPILEPSIA: Definición y clasificación

En el último informe de la International Veterinary Epilepsy Task Force se recoge el consenso sobre definición de epilepsia, clasificación y terminología a utilizar en animales de compañía (Berendt et al., 2015). A continuación se exponen las definiciones y términos más relevantes, así como la clasificación etiológica consensuada.

La epilepsia se define como una alteración neurológica (encefálica) crónica caracterizada por crisis o ataques epilépticos recurrentes. Las crisis epilépticas no se tratan de una enfermedad en sí, sino que son más bien un signo clínico.

La crisis o ataque epiléptico se define como la manifestación clínica de un exceso de actividad eléctrica hipersincrónica en las neuronas de la corteza cerebral produciendo una alteración en el estado de consciencia, en la actividad motora y en la actividad autónoma. Representa una alteración de la función cerebral temporal que producirá unos síntomas u otros dependiendo de la localización del ataque (foco epileptogénico).

El estatus epiléptico se define como un ataque epiléptico continuo que dura 20-30 minutos o más. También se define como dos o más ataques entre los cuales el animal no recobra completamente la consciencia.

Un ataque en Cluster se define como dos o más crisis epilépticas en un periodo corto de tiempo (desde minutos a 24h) entre las cuales el animal recobra completamente la consciencia.

El International Veterinary Epilepsy Task Force Consensus (Berendt et al., 2015) clasificó la epilepsia según su etiología en:

1. Causas Intracraneales (epilepsia)

- a. Epilepsia Estructural/Sintomática: Engloba todas aquellas lesiones que afecten a la corteza cerebral (ya sea a uno o a ambos hemisferios cerebrales) como inflamaciones, infecciones, degeneraciones, neoplasias, traumatismos, accidentes vasculares y malformaciones congénitas. Este tipo de epilepsia es muy frecuente en la especie felina.
- b. Epilepsia Idiopática: Ataques epilépticos recurrentes para los que no existe una causa identificable y se presume de origen genético. Este tipo de epilepsia es muy frecuente en la especie canina.
 - i. Genética: Causada por un gen identificado y confirmado. Se transmite de manera hereditaria.
 - ii. Sospechosa de causa genética: Alta prevalencia en algunas razas.
 - iii. Idiopática: Causa desconocida.

2. **Causas Extracraneales (crisis reactivas)**: Son el resultado de la reacción del encéfalo a una enfermedad, a una alteración sistémica transitoria o a un tóxico. No existe enfermedad primaria en el encéfalo y los ataques desaparecen una vez solucionada la alteración.

- a. Metabólicas: Alteraciones de los electrolitos (Hipopotasemia, hipo/hipernatremia, hipocalcemia), azoemia, hipoxia, hipoglucemia, encefalopatía hepática, déficit de tiamina, hiper/hipotiroidismo...etc.
- b. Tóxicas: Rodenticidas, organofosforados, piretroides y también ciertos fármacos como antibióticos, ivermectina y contrastes subaracnoideos (iohexol).

ETIOPATOGENIA

En las neuronas normales el impulso nervioso (potencial de acción) se produce por cambios en el potencial de membrana de la célula. Este potencial de membrana se rige por la entrada y salida de iones a través de los canales dependientes de voltaje. De forma normal el sodio se encuentra en mayor concentración extracelularmente mientras que el potasio se encuentra a

mayor concentración intracelularmente. Un incremento de la permeabilidad del sodio en la membrana produce su despolarización. Conforme el potencial de acción llega a la parte terminal del axón la entrada del sodio en la célula provoca la apertura de los canales de calcio. Este calcio extracelular entra en la célula y conlleva la liberación de los neurotransmisores produciéndose la sinapsis entre neuronas.

Durante el ataque epiléptico se produce un incremento de la concentración extracelular del potasio y un descenso de la del calcio que provoca una mayor excitabilidad neuronal facilitando la propagación de la convulsión. Si hay una sincronización de varias neuronas en el momento de descarga neuronal el ataque epiléptico puede llegar a propagarse a otras áreas del cerebro, ya que se piensa que las neuronas próximas a aquellas que han sufrido la crisis también tienden a sufrir una despolarización paroxística. Es el resultado de un potencial de acción que continua sin que sufra una inhibición adecuada.

En las crisis epilépticas las sustancias más importantes son el aminoácido L-Glutamato (el cual luego se transforma en GABA), que encontramos a altas concentraciones, y el neurotransmisor GABA o ácido gamma- aminobutírico (el cual una vez liberado a la glía puede ser captado por la siguiente neurona o puede reconvertirse en L-Glutamato mediante GABA-transaminasas) encargado de la inhibición del SNC.

La fisiopatología básica de la crisis epiléptica supone un fallo en el mecanismo de detención de un foco epileptogénico aislado. Este fallo puede deberse a una hiperexcitabilidad neuronal o a una inefectiva actividad inhibitoria del SNC. Se piensa que una de las principales causas de estas crisis epilépticas se deben a fallos en la funcionalidad del receptor del neurotransmisor GABA (Excitotoxic theory of neuronal damage).

Cuando se produce la crisis epiléptica se activan los receptores neuronales de membrana. Se ha observado que los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) se activan en situaciones de una continua estimulación neuronal. (En consecuencia los inhibidores de los receptores NMDA detienen o retardan el ataque epiléptico). Se ha visto que el incremento del Glutamato provoca la apertura de estos receptores NMDA dejando entrar calcio a la célula. Este aumento en la concentración intracelular del calcio provoca la activación de una cascada de procesos neuroquímicos que provoca la muerte celular. A parte del Glutamato también se ha observado el incremento de otras sustancias neurológicamente tóxicas durante las crisis epilépticas como el Aspartato, Ac. grasos libres, Ac. Araquidónico y Radicales libres.

Hay áreas del cerebro que son más sensibles a los efectos de un ataque epiléptico como las células piramidales del hipocampo y de la amígdala ya que son zonas con abundante GABA. La degeneración y necrosis de estas zonas del cerebro predisponen al animal a sufrir futuros ataques epilépticos difíciles de controlar a largo plazo.

Un dato a tener en cuenta es que cada animal tiene un umbral de epilepsia. Cuando se produzca un estímulo que supere este umbral es cuando aparecerá el ataque epiléptico. Este umbral en ciertas situaciones puede disminuir de manera fisiológica, durante el sueño (Morales y Montoliu, 2012).

Lesiones en el Sistema Nervioso Central: Como consecuencia de estos ataques epilépticos ó estatus epiléptico se produce un daño/lesión en el sistema nervioso central. El daño cerebral que se produce está caracterizado por una necrosis de las células neuronales, gliosis y una reorganización de la red neuronal. La muerte neuronal esta mayormente mediada por efectos neurotóxicos excitatorios. La sobreestimulación del receptor glutaminérgico conlleva un flujo de calcio el cual produce una serie de mecanismos que acaban en apoptosis o necrosis de las células neuronales. Estos procesos que son activados por el flujo del calcio incluyen inmunosupresión, activación de marcadores de la apoptosis, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, liberación de neurotransmisores, remodelación dendrítica y reacciones inflamatorias (en los perros, la necrosis cerebral se vuelve más grave contra más dure el estatus epiléptico). Otra lesión que se puede producir es el edema cerebral. El foco epiléptico requiere una alta demanda metabólica y para ello incrementa su flujo sanguíneo. La hiperperfusión que se produce puede provocar una rotura de la barrera hematoencefálica y favorecer el edema vasogénico. Si este incremento del flujo sanguíneo no satisface las necesidades metabólicas comienza a producirse lactato procedente del metabolismo anaerobio que se instaura promoviendo el daño en la barrera hematoencefálica. Una crisis prolongada conlleva al fallo de la bomba Na/K y del flujo de agua y sodio en la célula. Este flujo y el aumento de glutamato provocan e incrementan la permeabilidad iónica de la membrana pudiendo aparecer un edema citotóxico (Blades Golubovic y Rossmesl, 2017).

Efectos sistémicos del estatus epiléptico: El estatus epiléptico produce numerosos efectos a nivel sistémico, los cuales ocurren en 2 fases.

-Fase 1: También denominada fase compensatoria. De forma secundaria a la actividad epiléptica se produce un incremento de la actividad autónoma así como un aumento de la concentración de catecolaminas y esteroides en circulación que conllevan a una hipertensión, taquicardia, hiperglucemia, hipertermia y sialismo. Como la demanda metabólica cerebral es

alta también se incrementa el flujo sanguíneo para conseguir que una mayor cantidad de oxígeno llegue al cerebro. Todo este aumento general de la actividad autónoma causa arritmias cardíacas, acidosis, rabdomiolisis, hipotensión, shock, edema pulmonar no cardiogénico y necrosis tubular aguda.

-Fase 2: También denominada fase descompensada. Esta fase comienza tras 30 minutos de continua actividad epiléptica. Durante esta fase falla la autorregulación cerebrovascular y la presión intracraneal aumenta. Se da una hipotensión sistémica y un fallo en la actividad autonómica que causa una disminución del flujo sanguíneo cerebral. El cuerpo es incapaz de compensar la alta demanda metabólica y comienza a producirse hipoglucemia, hipertermia, hipoxia, fallo respiratorio, acidosis, hipercalcemia, hiponatremia y uremia.

CARACTERÍSTICAS DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS

El ataque o crisis epiléptica consta de 4 fases, las dos primeras siempre son evidentes.

1. **Pródromo:** Se puede observar desde días a horas antes del ataque epiléptico. No forma parte del ataque sino que lo precede. Veremos una alteración del comportamiento con ansiedad, inquietud, vocalización, búsqueda de atención o tendencia a esconderse.
2. **Preictus o Aura:** Puede ir desde horas antes del ataque hasta escasos segundos previos. Se trata de la sensación inicial de un ataque antes de observarse signos externos. Se produce por la actividad eléctrica anormal inicial de los hemisferios cerebrales. El animal se encontrará nervioso, buscará al propietario, tenderá a esconderse y puede llegar incluso a vomitar. En el caso de los gatos se observa miedo, midriasis, comportamientos extraños como correr sin rumbo, gruñir, maullar o bufar. Que el propietario sea capaz de identificar esta fase es clave para poder tratar la crisis que se aproxima.
3. **Ictus:** Se trata del ataque epiléptico en sí. Su duración varía desde unos segundos a unos minutos. Pudiendo manifestar una gran variación de signos clínicos.
4. **Postictus:** Sucede tras el ictus, suele durar unos pocos minutos pero a veces puede durar días (sobre todo si el ataque ha sido de larga duración o generalizado). Es frecuente observar signos neurológicos transitorios como desorientación, polidipsia y polifagia, marcha compulsiva, ataxia, debilidad, nerviosismo, ceguera y sordera.

Periodo Interictal: No forma parte en sí del ataque epiléptico sino que es más bien el periodo de tiempo que transcurre entre crisis. Si el animal no está en tratamiento este periodo tiende a disminuir.

La clasificación de los ataques epilépticos en medicina veterinaria se basa principalmente en las características clínicas del ataque, pudiendo ser generalizado ó focal, y en su duración y relación entre ellos pudiendo ser aislados (autolimitantes) ó continuos (estado epiléptico). (Morales y Montoliu, 2012).

Según sus características clínicas los ataques epilépticos pueden ser:

- **Generalizados:** Los signos clínicos reflejan la afección de ambos hemisferios cerebrales ya sea desde el inicio del ataque o tras progresar desde un inicio focal. Las alteraciones motoras observables son bilaterales y suele presentarse pérdida de consciencia.
 - **Tónico – Clónicos:** Anteriormente llamados Grand mal aunque esta terminología ya está en desuso. Son la forma más común de ataque generalizado. Hay una pérdida de consciencia súbita y una fase tónica inicial en la que el animal cae de lado en postura de opistótonos y con las extremidades torácicas en extensión, con contracción sostenida de todos los músculos. Tras un tiempo, variable en cada animal, aparece una fase clónica donde se observan contracciones rítmicas de los músculos que se manifiestan como sacudidas y movimientos de flexión y extensión de las extremidades y contracción de los músculos faciales y/o masticadores. Durante el ataque la respiración puede ser irregular y es frecuente observar cianosis. Los signos autonómicos como sialorrea, midriasis, micción ó defecación son muy comunes en este tipo de crisis. A veces se puede llegar a observar un pedaleo mientras el animal se encuentra en decúbito.
 - **Tónicos:** La palabra tónico hace referencia a un incremento sostenido de la contracción muscular que puede durar desde segundos hasta minutos. Se observa rigidez muscular generalizada sin fase clónica durante el episodio. El resto de características son similares a las del ataque tónico – clónico generalizado.

- **Atónicos:** Existe una pérdida aguda de tono muscular y en general de corta duración que puede producir un colapso agudo. Este tipo de crisis son poco frecuentes.
- **Mioclónicos:** La palabra mioclónico hace referencia a contracciones musculares repentinas, breves e involuntarias de un músculo o grupo muscular. Se observan contracciones musculares repetitivas espontáneas y sacudidas mioclónicas de la cabeza y las extremidades, frecuentemente provocadas por estímulos visuales o auditivos. En la mayoría de los casos estos tipos de ataques están relacionados con la enfermedad de Lafora que afecta sobre todo a la raza Teckel miniatura y la cual se ha demostrado que tiene un origen genético.
- **Ataques de ausencia:** Se caracterizan por pérdida de consciencia de corta duración, sin pérdida de tono muscular y asociada a cambios electroencefalográficos específicos. Este tipo de ataque es muy raro en animales de compañía pero es posible que suceda y no se detecte clínicamente.
- **Focales:** Los signos reflejan la actividad anormal en un área de un hemisferio cerebral. Se observa actividad motora, signos autonómicos o alteraciones del comportamiento. La actividad motora anormal puede aparecer en cualquier parte del cuerpo, dependiendo de la región del encéfalo implicada. Los ataques focales pueden evolucionar a ataques generalizados, la generalización secundaria puede ser tan rápida que el componente focal inicial pase desapercibido y el ataque se considere generalizado desde el principio. Una anamnesis detallada evidencia un inicio focal en muchos de los casos que se describen inicialmente como generalizados. Tradicionalmente se ha asociado a la presencia de una lesión focal en el encéfalo aunque a día de hoy ya se han descrito epilepsias idiopáticas en ciertas razas de perros que presentan típicamente un inicio focal. Los ataques focales se han clasificado en complejos o simples dependiendo de si hay o no alteración de la consciencia. En la mayoría de los casos el determinar si ha habido o no alteración de la consciencia es complicado y se torna en una valoración subjetiva. (Morales y Montoliu, 2012).

Según su manifestación clínica las crisis focales se pueden clasificar en motoras, sensoriales o autonómicas. (Berendt et al, 2015).

- **Motoras:** A su vez pueden ser;
 - **Elementales:** Cuando se manifiestan como movimientos anormales estereotipados de una parte del cuerpo, como contracciones rítmicas de músculos faciales, masticadores o de una extremidad, o incluso rotaciones repetidas de la cabeza hacia un lado. Algunos animales presentan una mirada fija (staring) ó midriasis durante el inicio de la crisis. Si el animal intenta andar durante la crisis, su marcha es tambaleante y rígida.
 - **Automatismos:** También llamados ataques focales complejos o psicomotores. Se manifiestan como movimientos repetitivos coordinados con aparente alteración de la consciencia y que parecen voluntarios. Un ejemplo pueden ser movimientos repetitivos de lamido facial u otras partes del cuerpo, rascado repetitivo, vocalizaciones, marcha compulsiva, torneo, correr sin rumbo ni control, miedo irracional de forma episódica, persecución de la cola...etc. Estos comportamientos anormales están estereotipados a cada individuo y pueden aparecer asociados a pre y postictus.

- **Sensoriales:** Consisten en sensaciones anormales como dolor, miedo, hormigueo ó alucinaciones. Este tipo de ataques son difíciles de identificar en animales de compañía ya que se trata de sensaciones subjetivas.

- **Autonómicas:** Aquellos ataques en los que predominan signos autonómicos como vómito, diarrea, disfagia, dolor abdominal ó hipersialosis.

Cuando un ataque epiléptico tiene una duración inferior a los 5 minutos y cesa espontáneamente se denomina autolimitante ó aislado. Este tipo de ataque epiléptico es el más frecuente en los animales de compañía.

INCIDENCIA DE LA EPILEPSIA: ESPECIE CANINA

La epilepsia es el problema neurológico más frecuente en perros, con una prevalencia estimada de entre el 0.5% y el 5% (Patterson, 2013). Esta prevalencia es mayor en determinadas razas de perros en las que se sospecha de un origen genético.

Alguna de las razas de perros en las que se ha confirmado o existe sospecha de epilepsia genética son: Beagle, Border Collie, Boyero de Berna, Caniche, Collie, Golden Retriever, Griffón Vendeano Basset pequeño, Keeshond, Labrador Retriever, Lagotto Romagnolo, Pastor Alemán, Pastor Australiano, Pastor Belga, Pastor de Shetland Spitz Finlandés, Springer Spaniel Inglés. Teckel en miniatura de pelo duro, Vizla y Wolfhound Irlandés. El número de razas para las que se confirma la epilepsia genética aumenta progresivamente. (Berendt et al, 2015). A día de hoy hay 3 genes identificados responsables de la enfermedad en 3 razas caninas, los cuales son, LGI2 en la raza Lagotto Romagnolos, (Seppälä et al, 2011), ADAM23 en Pastores Belgas (Koskinen et al, 2015) y DIRAS en el Perro crestado de Rodesia (Wielander et al, 2017).

Alrededor del 60-70% de los perros que tienen ataques epilépticos crónicos sufren de epilepsia idiopática (Patterson, 2013).

El 30% de los perros epilépticos sufren de epilepsia refractaria, lo que implica que aún estando con tratamiento anticonvulsionante para la epilepsia continúan sufriendo ataques (Patterson, 2013).

Existen numerosos estudios sobre incidencia o prevalencia de la epilepsia en perros y gatos, destacaremos a continuación algunos de ellos.

- **En el año 1999 se realizó un estudio retrospectivo** con 156 perros y se observó una prevalencia del 0.44% de animales epilépticos, de los cuales el 35.1% padecía epilepsia secundaria, el 26.8% padecían epilepsia primaria ó genética, el 25.8% padecía epilepsia idiopática ó de causa desconocida, el 6.7% epilepsia reactiva, y el 5.7% epilepsia relacionada con bajas concentraciones de medicamentos antiepilépticos.
- **Posteriormente en el año 2002 un estudio** sobre el estatus epiléptico en perros demostró que la epilepsia que sufrían estaba frecuentemente más relacionada con lesiones estructurales/metabólicas que con factores genéticos. Sin embargo los casos de epilepsia, en los que no se producía estatus epiléptico, eran dos veces más probablemente debidos a factores genéticos/desconocidos (Blades Golubovic y Rossmeisl, 2017).

- **En el año 2009 se demostró en otro estudio** que había un mayor riesgo de sufrir un ataque epiléptico en aquellos perros que experimentaban ataques secundarios a la exposición de una toxina. También se vio que la lesión estructural en el cerebro es la causa más común en perros mayores de 5 años, teniendo una menor probabilidad de sobrevivir que aquellos perros que sufren de epilepsia genética ó metabólica. A su vez se vio que las hembras esterilizadas tenían un mayor riesgo de presentar ataques epilépticos que las hembras enteras. (Blades Golubovic y Rossmeisl, 2017).
- **En 2016 un estudio retrospectivo epidemiológico sobre la epilepsia canina que se realizó en Japón** muestra que la supervivencia de los perros que padecen epilepsia causada por un daño estructural en el cerebro es menor que la de los perros que padecen epilepsia idiopática. Y dentro de aquellos que sufren una epilepsia estructural, los que sufren de neoplasias ó enfermedades inflamatorias tienen aún una capacidad de supervivencia menor. (Hamamoto y Hasegawa, 2016).

La esperanza de vida y supervivencia de perros con epilepsia varía considerablemente según el origen de la epilepsia.

Aquellos perros que sufren epilepsia idiopática tienen una esperanza de vida de 13.5 años y una supervivencia de 10.4 años desde su diagnóstico. Sin embargo los perros que sufren epilepsia estructural tienen una esperanza de vida de 10.9 años y una supervivencia de 4.5 años desde su diagnóstico (Hamamoto y Hasegawa, 2016).

(Gráfico 1)

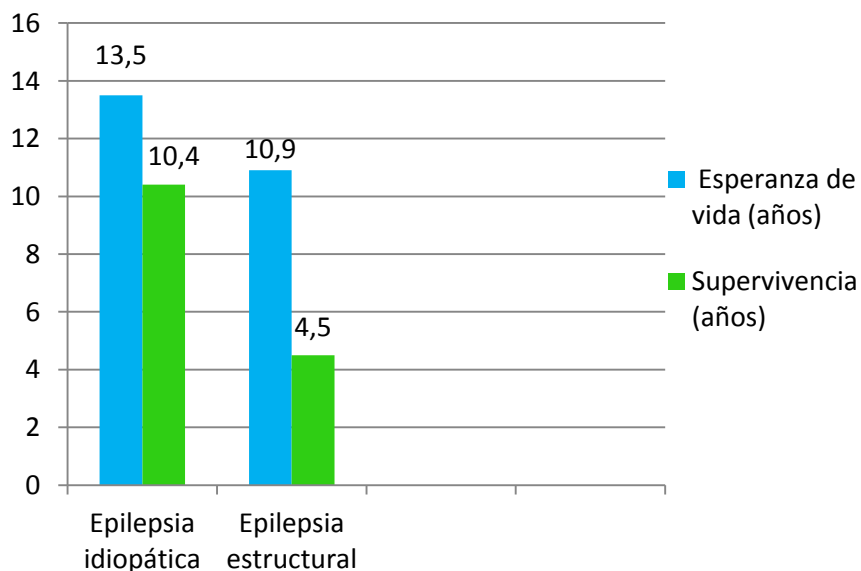


Gráfico 1. Esperanza de vida y supervivencia media según el tipo de epilepsia. (Elaboración propia)

- **Armaşu y Packer (2014) observaron en un estudio sobre el razonamiento clínico de la epilepsia en perros** que de un total de 404 perros, un 63.9% padecían de epilepsia idiopática, un 33.4% sufrían una lesión cerebral asimétrica y un 2.7% tenían una lesión cerebral simétrica. Se concluyó que los perros que sufrían una lesión asimétrica tendían a ser los de mayor edad y sin embargo los perros que sufrían una lesión simétrica tendían a ser los más jóvenes. En todos ellos (perros con epilepsia idiopática, simétrica y asimétrica) predominan los ataques epilépticos generalizados como signo clínico. También se observó que la prevalencia de ataques epilépticos únicos era mayor (47%) en perros con epilepsia idiopática que en el resto (21% en asimétrica y 18% en simétrica). Tanto en la epilepsia simétrica como en la asimétrica la probabilidad de ataques en cluster era del 60-70%.

En el 84% de los perros con epilepsia idiopática no se encontró ninguna alteración en el examen neurológico, por el contrario en los casos de epilepsias causadas por una lesión cerebral simétrica y una lesión cerebral asimétrica se encontraron alteraciones del examen neurológico en el 55% y 47% de los casos respectivamente (Armaşu y Packer, 2014).

- **En un estudio realizado por Packer et al (2016) sobre los factores de riesgo de ataques en cluster en perros con epilepsia idiopática** realizado en el Reino Unido se demostró que aquellos animales que comenzaron a sufrir ataques epilépticos a una edad más temprana (28 meses) tenían una mayor tendencia a sufrir ataques en cluster que aquellos que comenzaban a tener ataques epilépticos a una edad más avanzada (35 meses). También se observó que ciertas razas de perros como el Pastor Alemán son más predispuestas a sufrir ataques en cluster. Se confirmó que no existe ninguna relación entre el tamaño del animal (perros grandes/perros pequeños) y la presencia de ataques en cluster. Y por último se vio que aquellos animales que anteriormente habían sufrido un estatus epiléptico eran menos predispuestos a sufrir ataques en cluster, que aquellos que anteriormente no habían sufrido ningún estatus epiléptico.
- Por último **un estudio sobre la calidad de vida** de los perros epilépticos revela que es una enfermedad crónica que causa numerosos efectos negativos sobre el animal, ya sea tanto a nivel físico (lesiones cerebrales, lesiones producidas durante las convulsiones...etc.) como a nivel mental (alteraciones del comportamiento, sienten más miedo, ansiedad, buscan atención, se vuelven agresivos...etc.). Esto también influye en la calidad de vida de los propietarios, ya que hay que tener en cuenta que es

una enfermedad costosa y duradera, en la que si el animal necesita medicación crónica teniendo que estar pendientes los propietarios de administrarle las dosis necesarias cada cierto tiempo. También supone estar prestando atención al animal continuamente debido a que puede sufrir una crisis grave de manera inesperada y se deba que acudir a un centro veterinario de urgencias. Suponiendo todo ello un esfuerzo, estrés y coste económico/emocional para los propietarios. (Packer y Volk, 2015).

ESPECIE FELINA

La epilepsia es una enfermedad que afecta al 1-2% de la población felina. Las manifestaciones clínicas pueden variar respecto a las presentadas en la especie canina, aunque las causas subyacentes son prácticamente las mismas en ambas especies tanto en la epilepsia idiopática como en la estructural.

También se han identificado influencias genéticas como causantes de epilepsia en algunos gatos que padecen la enfermedad. Sin embargo todavía no hay evidencias válidas como para usar el término 'epilepsia genética' en esta especie, por lo que se utiliza el término idiopática ó causa desconocida en aquellos gatos en los que no se puede determinar la causa de la enfermedad.

- **Según un estudio reciente realizado por Stanciu y Packer (2017)** hay 5 factores significativos a la hora de aproximarse al diagnóstico del tipo de epilepsia que presenta el animal. Estos son: edad del animal en su primer ataque epiléptico, raza, hallazgos en la exploración neurológica, presencia de salivación y presencia de vocalizaciones. Los gatos con epilepsia estructural sufren su primer ataque epiléptico a una edad mucho más avanzada (7 años) que los gatos con epilepsia idiopática. Los gatos con un examen neurológico anormal, gatos de raza ó gatos que presenten vocalizaciones durante el ataque epiléptico también tienen más tendencia a padecer epilepsia estructural. Por otro lado, si el animal durante el ataque epiléptico presenta salivación tiene más probabilidades de sufrir epilepsia idiopática.
- **Raimondi y colaboradores llevaron a cabo un estudio en el año 2017 sobre los hallazgos encontrados en las resonancias magnéticas de gatos que padecían epilepsia.** Muchos de los gatos con crisis epilépticas de manera subyacente

presentaban una lesión cerebral, la cual no siempre se pudo detectar en el examen neurológico rutinario y por eso es preciso el uso del diagnóstico por imagen, como puede ser la Resonancia magnética (RM). De esta forma se pueden identificar lesiones en animales que neurológicamente parecen normales. En este estudio el autor divide a los animales en 3 grupos (menores de un año, entre un año y seis años y mayores de seis años) pudiendo así ver cuáles son las causas más frecuentes de las alteraciones encontradas basándose en la edad de presentación.

- Gatos de menos de 1 año de edad: Se observó que el 9.4% mostraban alteraciones estructurales en la RM. Las causas más frecuentes fueron desordenes en la formación del cortex temporal y cavidades cerebrales repletas con líquido cefalorraquídeo.
- Gatos de 1-6 años de edad: Se vio que el 5.5% presentaban alteraciones estructurales en la RM. La causa de estas lesiones fueron necrosis del hipocampo, isquemias, malformaciones congénitas y traumas.
- Gatos mayores de 6 años de edad: El 23.1% mostraron alteraciones estructurales en la RM. Estas alteraciones fueron causadas por lesiones neoplásicas como gliomas, meningiomas, necrosis del hipocampo y degeneración de la corteza cerebral debido a la edad entre otras causas.

Muchas evidencias sugieren que la mayoría de las crisis epilépticas que se dan en los gatos, se originan en el lóbulo temporal y más concretamente en el hipocampo. Clínicamente se manifiestan de manera focal afectando al comportamiento y al automatismo orofacial presentando salivación, espasmos faciales, masticación, lamidos...etc. El mayor inconveniente a la hora del diagnóstico es que la mayoría de las veces no se llega a realizar una electroencefalografía ó una resonancia magnética que confirme el origen de la crisis epiléptica. La epilepsia localizada en el lóbulo temporal es de los pocos tipos de ataque epiléptico que puede llegar a ser reconocible clínicamente. (Kitz et al, 2017).

Los gatos que sufren epilepsia idiopática tienen una edad de 3.5 años de media cuando sufren su primera crisis, por otro lado los gatos que sufren de epilepsia estructural tienen 8.1 años de media cuando presentan su primer ataque epiléptico. Aquellos animales que su primer ataque epiléptico se ha producido entre el primer año y el 7 año de edad tienen 1.8 veces más probabilidad de padecer epilepsia idiopática y sin embargo aquellos animales que su primera crisis epiléptica sucede pasados los 7 años de edad tienen 3.5 veces más probabilidad de presentar epilepsia estructural (Hasegawa et al, 2017).

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es reducir la frecuencia y gravedad de los ataques epilépticos. Hay que tener en cuenta que es improbable llegar a remitir completamente la enfermedad sin que aparezcan efectos secundarios los cuales alteran la calidad de vida del animal y del propietario. Para los animales que padecen epilepsia idiopática el tratamiento se basa en la administración de fármacos antiepilépticos, sin embargo en las epilepsias estructurales y reactivas el tratamiento va encaminado a solucionar la causa de los ataques (Morales y Montoliu, 2012).

En animales es probable que los pacientes respondan mejor al tratamiento cuando han sufrido pocos ataques antes de empezar con el tratamiento. Se recomienda comenzar el tratamiento en aquellos animales que han sufrido tres o más ataques epilépticos en un año, en los que hay una tendencia al incremento de la frecuencia o gravedad de los ataques, en los que han sufrido un episodio de estatus epiléptico ó ataques en grupo, en aquellos que han presentado signos postictales graves o de larga duración y en los animales que muestran signos de agresividad durante o después del ataque. No se recomienda comenzar una terapia crónica tras el primer ataque, ya que no se ha podido establecer un patrón de frecuencia.

Existe una correlación entre la comprensión de la enfermedad por parte del propietario y el pronóstico (Morales y Montoliu, 2012). El veterinario debe informar al propietario de que:

- Es improbable que el tratamiento elimine completamente los ataques ya que este está destinado a la reducción de la frecuencia, duración y gravedad de los ataques y no a su curación.
- Los efectos secundarios pueden aparecer a corto y largo plazo pudiendo variar según el fármaco administrado y el individuo.
- Deben irse haciendo revisiones periódicas en las que se incluyen diferentes analíticas de modo que se controle la evolución de la enfermedad y la efectividad del tratamiento.
- No se puede suprimir de forma brusca el tratamiento, ni dejar de dar una toma ya que eso conlleva una mayor producción de ataques.
- Es probable que la medicación sea de por vida.
- Hay posibilidades de que el tratamiento no tenga efecto en el animal por ser refractario y se tenga que ir cambiando de fármacos hasta dar con uno efectivo.

Los fármacos más utilizados en medicina veterinaria son el fenobarbital y el bromuro potásico. Ambos, junto con la imipetoína y las benzodiazepinas se consideran antiepilépticos de primera

generación. En general se utiliza el fenobarbital como primera opción en la mayoría de los pacientes, aunque si la frecuencia y gravedad inicial de los ataques es baja ó si el paciente padece alguna afección hepática es preferible utilizar bromuro potásico. En gatos el fármaco de elección actual es el fenobarbital (Morales y Montoliu, 2012).

En las últimas décadas se han desarrollado nuevos fármacos, denominados de segunda generación, que son útiles en el tratamiento de la epilepsia tanto para perros como para gatos y que incluyen el levetiracetam, la zonisamida y la gabapentina (Stefan 2007). Estos fármacos se usan cuando los ataques no se consiguen controlar con los fármacos de primera generación ó cuando sus efectos secundarios son intolerables. El mayor inconveniente de estos nuevos fármacos es que su coste económico es elevado y su dosificación implica un mayor número de tomas al día.

Se considera que un fármaco antiepiléptico es efectivo cuando se consigue una disminución del 50% en el número de ataques. Aproximadamente un 25-30% de los pacientes tratados no muestra una respuesta adecuada al tratamiento convencional. Un factor a tener en cuenta es que muchas veces la ineffectividad del tratamiento no se debe al fármaco sino a otros motivos como una monitorización inadecuada del fármaco, una administración incorrecta por parte del propietario ó una prescripción inadecuada por parte del veterinario.

Se considera que una epilepsia es refractaria cuando los ataques no se controlan satisfactoriamente con fenobarbital/bromuro potásico a niveles séricos adecuados y/ó cuando los ataques no se controlan siendo el nivel sérico del fármaco inferior al nivel superior del rango terapéutico pero no se puede incrementar más la dosis por la aparición de efectos secundarios inaceptables (Dewey 2004). En esta situación se añade un fármaco epiléptico de segunda generación.

FENOBARBITAL

El fenobarbital es el fármaco de primera elección tanto en perros como en gatos a la hora de realizar el tratamiento frente a la epilepsia. Su mecanismo de acción consiste en el incremento de la respuesta neuronal GABA, la reducción de la excitación mediada por glutamato y la disminución del influjo de calcio en las neuronas. En perros se ha descrito una efectividad del 60-80% como tratamiento único (Dewey 2006). Se absorbe a las 2h de su administración oral y la concentración plasmática máxima se obtiene a las 4-8 horas.

Su metabolización es principalmente hepática siendo inductor de la actividad de las enzimas microsomales hepáticas (Hojo 2002) y pudiendo acelerar progresivamente su propia eliminación y la de otros fármacos con metabolismo hepático provocando una reducción de su efecto farmacológico. Además también induce el incremento de la glicoproteína ácida alfa-1, que es la principal proteína de unión en plasma para muchos fármacos afectando a la farmacocinética de algunos fármacos y disminuyendo su fracción libre.

El tiempo de vida media es variable y depende de la cronicidad del tratamiento, de la dosis y de las variaciones individuales. En perros varía entre 26 y 142 horas (Ravis 1989) y en gatos entre 34 y 50 horas (Bailey 2009).

La dosis inicial en perros es de 2.5-5mg/kg/12h y en gatos de 1-2mg/kg/12h, aunque debe ajustarse en función de los niveles séricos, el control de los ataques y los efectos secundarios. Los niveles estables en sangre se alcanzan a los 8-15 días de administración (Ravis 1984). El rango terapéutico es de 15-45microgramos/ml aunque varía según el individuo. Si se sobrepasan los 35microgramos/ml comienza a haber riesgo de hepatotoxicidad (Dayrell-Hart 1991). Es importante ir haciendo controles serológicos periódicamente ya que la vida media del fenobarbital va reduciéndose con el tiempo debido a la inducción de enzimas, por tanto con el tiempo la misma dosis se traducirá en unos niveles séricos inferiores perdiendo el control óptimo de los ataques.

-Efectos secundarios: En perros los efectos secundarios más frecuentes a corto plazo son ataxia y sedación, mientras que a largo plazo son poliuria-polidipsia y polifagia. En algunos casos se han observado hiperexcitación y ansiedad pero han desaparecido con el tiempo. Otro efecto del fenobarbital es la hepatotoxicidad ya sea de forma idiosincrásica en pacientes que reciben la dosis adecuada ó por exceso de dosificación de forma crónica.

Otras alteraciones que se pueden presentar son neutropenia, trombocitopenia y anemia graves aunque son alteraciones reversibles una vez retirado el tratamiento.

Si la dosificación es incorrecta el animal puede llegar a sufrir una intoxicación apareciendo de forma secundaria dermatitis necrótica superficial (lesiones erosivas multifocales). Por otro lado si este fármaco es administrado conjuntamente con bromuro potásico puede producir una pancreatitis en el animal.

En gatos los efectos secundarios no suelen ser frecuentes. En algunos casos se ha visto prurito facial y generalizado, edema de extremidades, trombocitopenia, leucopenia, reacciones de

hipersensibilidad con erupciones cutáneas graves y linfadenopatía. A día de hoy no se han producido casos de hepatotoxicidad en gatos.

A nivel analítico se pueden observar variaciones como aumento de las enzimas hepáticas (lo cual no implica una lesión hepática), hipoalbuminemia, aumento de triglicéridos y colesterol, disminución de la T4 total y T4 libre y un aumento de la TSH (importante a la hora de diagnosticar hipotiroidismo ya que algunas manifestaciones clínicas que produce la administración de fenobarbital, como aletargamiento y aumento de peso, pueden coincidir).

IMIPETOÍNA

Imipetoína es una sustancia antiepiléptica de acción central que actúa como un agonista parcial de baja afinidad de los receptores benzodiazepínicos. Su mecanismo de acción se basa en la potenciación de los efectos inhibidores mediados por el receptor GABA-A sobre las neuronas. Además, ejerce un leve efecto bloqueante de los canales de calcio, que podría contribuir a sus propiedades anticonvulsivas. Es un fármaco seguro y bien tolerado por los animales. La dosis terapéutica en perros es de 10-30mg/kg cada 12h. (McPeake et al, 2017). Varios estudios demuestran que la dosis mínima efectiva es de 20mg/kg cada 12h (Gallucci et al, 2017). La concentración plasmática máxima es de 18microgramos/ml y su tiempo de acción es de 2-3h aproximadamente tras su administración oral (Pexion®, Boehringer Ingelheim España, S.A). Es un fármaco que se metaboliza rápidamente y se excreta en su mayoría por vía fecal.

-Efectos secundarios: Suelen ser transitorios, puede aparecer polifagia, hiperactividad, poliuria, polidipsia, somnolencia, hipersalivación, vómitos, ataxia, apatía, diarrea, prolapso de párpado, disminución de la vista y sensibilidad al sonido.

BROMURO POTÁSICO

El bromuro potásico es un fármaco que habitualmente se administra conjuntamente con el fenobarbital en pacientes que no muestran una respuesta adecuada al tratamiento único. Este fármaco es menos efectivo que el fenobarbital pero consigue una reducción del 70-90% de los ataques en aquellos perros que ya estaban tomando fenobarbital pero que no tenían un

control óptimo. Al administrarlo junto con el fenobarbital nos permite reducir la dosis de éste último ó incluso llegar a retirarlo completamente.

Su mecanismo de acción se basa en la hiperpolarización de las membranas neuronales al atravesar los canales de cloro. Su absorción sucede a las 1.5h tras su administración oral y la concentración plasmática máxima se consigue a las 2h (Dowling 1994). El bromuro potásico no tiene metabolización hepática y no se une a proteínas plasmáticas, siendo eliminado por vía renal mediante filtración glomerular, y en menor cantidad por el sudor, las heces y la saliva. Su vida media es de 15-24 días en perros (Dowling 1994; March 2002).

La dosis inicial es de 30-40mg/kg/24h (30mg si se administra junto al fenobarbital y 40mg si se administra de manera única). El rango terapéutico del bromuro potásico es amplio debido a la variabilidad de respuesta y de aparición de efectos secundarios según el individuo, alcanzando los niveles séricos estables a los 2.5 - 4 meses (Platt 2009). Según la evolución del paciente se deben ir haciendo controles sanguíneos periódicos.

-Efectos secundarios: La principal ventaja de este medicamento es que todos los efectos secundarios que puede llegar a producir son reversibles, desaparecen al retirar el tratamiento. Una de las manifestaciones más frecuentes es el vómito, ya que las sales de bromuro producen una irritación de la mucosa gástrica. Otros síntomas que pueden aparecer son polifagia, ataxia y debilidad de las extremidades pélvicas, sedación, y poliuria-polidipsia (sobre todo si se administra con fenobarbital). Otras alteraciones que se pueden dar pero que son muy infrecuentes son lesiones cutáneas, pancreatitis, tos y alteraciones del comportamiento como irritabilidad, agresividad, marcha compulsiva y búsqueda de atención (Morales y Montoliu, 2012). Este fármaco no está recomendado para la especie felina ya que se ha visto que en numerosos casos ha producido tos por asma bronquial.

Al ser un fármaco que se elimina por vía renal, no está indicada su administración en animales que sufran insuficiencia renal, ya que, al verse alterada la funcionalidad renal puede que el fármaco no se llegue a eliminar completamente y acabe provocando una intoxicación en el animal (Nichols 1996). La intoxicación por bromuro potásico produce signos neurológicos variables como depresión, estupor, coma, head-pressing, ceguera, agresividad, marcha compulsiva, paresias, ataxia y megaesófago. Se asocia a la administración de dosis superiores a las recomendadas y niveles séricos superiores al rango terapéutico (falta de monitorización), a insuficiencia renal, a ingestión de bromuro de otras fuentes y a una disminución del contenido en cloruro en la dieta. A nivel analítico se puede observar un incremento del cloro.

BENZODIACEPINAS

La benzodiacepina más utilizada para el tratamiento de la epilepsia es el diazepam. Es el fármaco de elección para el tratamiento de urgencia ya sea por vía intravenosa o por vía rectal. Su uso crónico como tratamiento es infrecuente y no está recomendado. El mecanismo de acción de las benzodiacepinas consiste en la interacción con los receptores específicos que activan los canales de cloro GABA A e hiperpolarizan las membranas neuronales.

Una vez administrado, el diazepam se metaboliza en oxazepam y nordiazepam que son los metabolitos activos. El tiempo de vida media del diazepam es de 3.2 horas en el perro aunque los metabolitos activos (oxazepam y nordiazepam) tienen una vida media de hasta 5.2 horas. El diazepam incrementa la inhibición de las enzimas hepáticas y su utilización a largo plazo produce que en momentos de urgencia su administración no tenga ningún efecto en el animal, por eso está contraindicado en el tratamiento crónico. Otras benzodiacepinas que también se pueden utilizar son el midazolam y el lorazepam.

-Situación de urgencia: El tratamiento va dirigido a detener los ataques epilépticos mediante la administración de un antiepiléptico y a diagnosticar y tratar las alteraciones metabólicas y hemodinámicas que se hayan producido como consecuencia del ataque. Es muy importante realizar una anamnesis rápida y concreta para poder descartar de primeras el acceso a tóxicos por parte del animal.

El antiepiléptico de primera elección será el diazepam debido a que alcanza rápidamente concentraciones elevadas en el encéfalo, administrándose por vía intravenosa o por vía rectal, y su efecto dura de 15-20 minutos (Thomas 2010).

La dosis por vía intravenosa es de 0.5-1mg/kg pudiéndose repetir hasta 3 veces. La dosis por vía rectal es de 1-2mg/kg alcanzando la dosis terapéutica a los 10 minutos (Papich 1995). Si el animal está recibiendo tratamiento crónico con fenobarbital, la dosis a administrar será de 2mg/kg pudiendo también repetirse hasta 3 veces (Wagner 1998). Otra vía por la cual también se han demostrado la efectividad del fármaco es la nasal, se administra directamente en la narina o mediante nebulizadores a una dosis de 0.5mg/kg (Musulin 2011).

Si tras la administración del bolo de diazepam no se ha conseguido controlar el ataque, deberá realizarse una infusión continua de diazepam a una dosis de 0.1-2mg/kg/hora con solución salina fisiológica (NaCl 0.9%) ó dextrosa 5% (Platt 2008). Si se controlan los ataques se irá reduciendo la dosis al 25% cada 4-6 horas con un mínimo de dos reducciones antes de

suspender la administración. Si con el diazepam no se llega a controlar los ataques, utilizar fenobarbital.

FÁRMACOS DE SEGUNDA GENERACIÓN

En las últimas décadas se han desarrollado nuevos fármacos que son útiles en el tratamiento de la epilepsia tanto para perros como para gatos. A estos fármacos se les denomina de segunda generación (Stefan 2007) y se usan cuando los ataques no se consiguen controlar con fenobarbital o bromuro potásico, ó cuando sus efectos secundarios son intolerables. El mayor inconveniente de los fármacos de segunda generación es que su coste económico es elevado y su dosificación implica un mayor número de tomas al día.

1. LEVETIRACETAM

Este fármaco es un S-enantiómero del análogo etil del piracetam. Es eficaz como tratamiento complementario, administrado junto con fenobarbital y/o bromuro potásico. Su mecanismo de acción se basa en su unión a la proteína SV2A afectando a la neurotransmisión, facilitando la liberación de neurotransmisores inhibidores. Su metabolismo no es hepático por lo que está indicado en aquellos animales con ataques inducidos por encefalopatías hepáticas o en aquellos que sufren hepatotoxicidad por el fenobarbital. Su tiempo de vida es de 3-4h en perro y 3h en gatos, aunque los efectos antiepilépticos persisten más tiempo (Dewey 2009; Bailey 2008). Se excreta por vía renal.

También se puede administrar de manera intravenosa en animales que no toleren la vía oral siendo útil en casos de estatus epiléptico ó en crisis en cluster. Pero su principal inconveniente es que tiene un alto coste económico. La dosis inicial es de 10-20mg/kg/8h en perros y gatos aunque se puede incrementar la dosis hasta conseguir una respuesta o aparezcan efectos secundarios. (Dewey 2006; Volk 2008).

Se ha demostrado una reducción de los ataques epilépticos del 64% en perros y de un 70% en gatos aunque el efecto beneficioso del fármaco dura solo 4-8 meses a causa de la tolerancia del medicamento.

-Efectos secundarios: Causa una ligera sedación en perros y un aletargamiento-hiporexia en gatos que se resuelven espontáneamente.

2. ZONISAMIDA

Antiepiléptico basado en la sulfonamida. Su mecanismo de acción engloba el bloqueo de los canales de calcio y sodio en encéfalo, la facilitación de la transmisión serotoninérgica y dopaminérgica en el SNC, la disminución de radicales libres de oxígeno, la facilitación del GABA, la inhibición de la excitabilidad neuronal mediada por glutamato y la inhibición de la anhidrasa carbónica. Se metaboliza por el hígado pero no produce inducción enzimática. El tiempo de vida media en perros es de 15h (Dewey 2006) y de 33h en gatos (Hasegawa 2008).

Reduce la frecuencia de los ataques entre el 60-80% de los perros cuando se administra junto a fenobarbital y/o bromuro potásico (Dewey 2004; Von Klopmann 2007). Siendo también efectiva como tratamiento único (Dewey 2006).

-Efectos secundarios: Son leves y se dan en el 50% de los casos sin necesidad de suspender la medicación. Presentan sedación, ataxia, paresia, vómitos, queratoconjuntivitis seca y lesión hepática. En gatos muestran anorexia, vómitos, diarreas, somnolencia y ataxia.

3. GABAPENTINA

Aminoácido sintético análogo estructural del GABA, aunque no se une a los receptores GABA. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de los canales de calcio dependientes de voltaje en el encéfalo, reduciendo la liberación de neurotransmisores y el influjo de calcio postsináptico, disminuyendo así la excitación. También produce una disminución del glutamato y reduce la frecuencia de descarga de los canales de sodio dependientes de voltaje.

En perros el 34% de la dosis tiene metabolismo hepático a N-metil-gabapentina. No produce inducción de enzimas hepáticas y no tiene una gran unión a proteínas plasmáticas por lo que no interacciona con otros fármacos. La dosis recomendada es de 30-60mg/kg/24h dividida en 3-4 tomas. La concentración plasmática máxima se consigue a las 2h de la ingestión (Radulovic 1995). En perros la vida media es de 3-4 horas. Se consigue una reducción de la frecuencia de los ataques epilépticos en un 50% de los perros (Platt 2006).

-Efectos secundarios: Produce ataxia y sedación sin requerir la suspensión del tratamiento.

CASOS REALES: Descripción de casos en las especies canina y felina

BOBY

Gato, macho castrado, de un año de edad aproximadamente que pesa 4.9kg. Ha sido recogido hace 3 meses de una protectora. Ahora convive junto a otros 5 gatos y una perra. El animal esta adecuadamente vacunado (negativo a virus felinos) y desparasitado.

Primera visita en junio de 2017: La propietaria acude al servicio de urgencias del HVUZ porque había tenido una convulsión en casa. El día anterior se había orinado varias veces fuera de su bandeja, le había observado el abdomen más hinchado de lo normal, maullaba mucho y estaba muy excitado. Al meterlo en el transportín tuvo otro ataque convulsivo que le duró unos 3 minutos. Durante el ataque tenía saliveo y disnea, y tras el ataque el animal estaba asustado. No perdió la consciencia en ningún momento. La exploración general y neurológica al llegar al HVUZ estaba normal. Se le realizó una analítica sanguínea en la que se observaron las globulinas altas y el potasio en el límite superior, y una ecografía abdominal que salió normal. Inicialmente se relacionan las convulsiones con un posible FLUTD (Feline low urinary tract disease) por una Cistitis idiopática felina (CIF) seguramente producido por estrés. Se le pone tratamiento con Metacam, Bruprex y Minipress.

A los 3 días vuelve a convulsionar 3 veces (a las 15h, 22h y 2h) y vuelve a urgencias. Se trata de convulsiones generalizadas tónico-clónicas con pérdida de consciencia, hipersalivación y micción. Antes del ataque corre por el cuarto, araña el suelo y se intenta morder. La convulsión dura menos de 1 minuto. La etapa postictal dura entre 2 y 3 minutos y presenta disnea y pupilas dilatadas hasta que se levanta como si nada hubiera pasado.

Se le hospitaliza para controlarlo mejor y se le administra un bolo de Midazolam a 0.3mg/kg, IM.

Esa misma madrugada sufre una convulsión a las 24h, otra a las 00:20h, a las 2:20 y a las 6h. Las crisis se tratan con midazolam y se empieza tratamiento con fenobarbital a 2mg/kg cada 12h y complejo B1+B6+B12. Hubo que subir a 2.5mg/kg y al cuarto día de tratamiento dejó de tener ataques epilépticos. De momento se mantiene con la misma dosis y sin convulsiones.

CLER Y SAM

Dos hermanos, hembra y macho, perros mestizos, castrados, nacidos en 2010. Peso Cler 15kg y Sam 17kg. Ambos diagnosticados de epilepsia idiopática de origen genético cuando tenían 4 años. Vacunados y desparasitados correctamente.

En el momento del diagnóstico presentaban convulsiones generalizadas tónico-clónicas con pérdida de la consciencia y una frecuencia inicial de 1 convulsión al mes con tendencia a incrementarse. Inicialmente se hizo una valoración completa de ambos hermanos para descartar una epilepsia reactiva o estructural (exploración general y neurológica y analíticas sanguíneas) no encontrándose ninguna alteración.

Se inició en ambos tratamiento con fenobarbital a 2mg/kg cada 12h. Esta dosis tuvo que incrementarse hasta conseguir un control prácticamente total de las convulsiones. En la actualidad, Sam toma 3.5mg/kg de fenobarbital cada 12h y lleva dos años sin ninguna convulsión. Cler toma 4.5mg/kg y ha tenido una convulsión al año en los dos últimos años.

Anualmente se les hacen controles analíticos para valorar sobre todo los parámetros hepáticos y la concentración de fenobarbital en sangre, especialmente en el caso de Cler habiendo tenido que subirle la dosis para asegurar que estaba dentro del rango terapéutico.

LENON

Gato, macho castrado de 1 año de edad. Pesa 4.15kg. Vacunado y desparasitado pero no chequeado. Convive con otra gata de 2 años.

En diciembre sufrió su primera convulsión. Acude al HVUZ porque el día anterior tuvo dos convulsiones tónico-clónicas, tipo grand mal de aproximadamente 1 minuto. Durante el ataque le sale espuma por la boca, tiene las pupilas muy dilatadas, pierde la consciencia y pedalea. Tiene una fase postictal en la que se queda muy desorientado y deambula. Los propietarios no lo asocian a nada y confirman que no tiene acceso a ningún tipo de tóxicos.

La exploración general que se le realiza en el HVUZ es normal excepto por unos ganglios poplíteos aumentados de tamaño. En la exploración neurológica presenta déficit propioceptivo leve en las extremidades posteriores con reflejos flexores disminuidos y respuesta de amenaza ausente en ambos ojos. Se decide realizarle una analítica completa, una radiografía de tórax, una ecografía de abdomen y un panel de infecciosas.

Al día siguiente se le repite la exploración que sigue igual y aunque no ha tenido convulsiones, los propietarios dicen que no es el gato de siempre. Esta triste y no tiene ganas de jugar. Se inicia un tratamiento con fenobarbital 2mg/kg cada 12h.

Los resultados de infecciosas muestran que es positivo a Toxoplasma por lo que se comienza con un tratamiento de clindamicina durante 4 semanas y manteniendo el fenobarbital.

Al mes vuelve a revisión, no ha tenido ninguna convulsión y se encuentra mejor. La exploración neurológica ha mejorado respecto a las anteriores.

A los dos meses el animal está mucho mejor y muy animado. Ha terminado con la clindamicina hace un mes y no ha presentado ninguna recaída. Aun así continúa con tratamiento anticonvulsivo.

Al haber tratado la causa, y si no se repiten las convulsiones, podemos plantear la retirada progresiva del fenobarbital (aunque a veces esto no llega a ser posible ya que queda un foco epileptogénico como secuela requiriendo tratamiento de por vida).

CHENDO

Perro de raza Akita Inu, macho entero, 8 años de edad. Diagnosticado de epilepsia idiopática en tratamiento con fenobarbital. Desde que inició el tratamiento hace 6 años sólo ha tenido una convulsión al principio del tratamiento.

El año pasado viene a revisión y esta todo normal. No ha sufrido ningún ataque epiléptico. Continúa con el tratamiento de fenobarbital. Como se encuentra tan bien planteamos la reducción del fenobarbital reduciendo progresivamente la dosis hasta retirada, advirtiendo que si notan signos de convulsión vuelvan a administrarle la dosis anterior.

El proceso de retirada debe ser muy lento para que no haya efectos perjudiciales en el animal. Este proceso se basa en la reducción del 25% de la dosis inicial cada 2-3 meses y como observamos que el animal evoluciona correctamente el siguiente paso es reducirle la frecuencia de la toma. Si todo va bien seguiremos reduciendo la dosis progresivamente hasta un punto en el que, si el animal no ha sufrido ninguna recaída, podamos retirar por completo la medicación. Destacar que este caso es excepcional ya que el tratamiento suele ser de por vida y es muy infrecuente que se consiga la retirada total del tratamiento.

Respecto a los anteriores casos clínicos se ha hecho una selección que abarcase ambas especies. Respecto a la especie canina se han elegido pacientes que padecen de epilepsia idiopática ya que es la presentación más frecuente. En el caso de Cler y Sam su epilepsia tiene un origen genético teniendo que tomar medicación de por vida que es lo que sucede más frecuentemente. Por otro lado, Chendo es un caso excepcional en el que se

ha conseguido controlar los ataques convulsivos y se ha llegado a poder reducir el tratamiento y a plantearse su retirada, lo cual es muy infrecuente. En cuanto a los casos felinos, Bobby es un ejemplo de cómo se debe actuar inicialmente frente a una situación en la que el paciente viene de urgencia y de cómo debe llevarse a cabo su hospitalización y tratamiento. Lenon sin embargo engloba la presentación que más se da en esta especie, la epilepsia estructural. En su caso fue muy importante la realización de un buen diagnóstico diferencial, llegando a la conclusión de que la epilepsia estaba causada por una enfermedad infecciosa (Toxoplasmosis) desapareciendo todo tipo de síntomas una vez tratada.

CONCLUSIONES

1. La epilepsia es una enfermedad del sistema nervioso que afecta al 0.5-5% de los perros y al 1-2% de los gatos.
2. En la especie canina la epilepsia más frecuente es la idiopática mientras que en la especie felina la epilepsia más frecuente es la estructural.
3. El 80% de los animales con epilepsia idiopática no muestran alteraciones en la exploración neurológica.
4. El fenobarbital es el fármaco más utilizado para el tratamiento de la enfermedad, pero un 30% de los animales que padecen epilepsia son refractarios, con el tratamiento habitual no consiguen un control adecuado de la enfermedad y necesitan fármacos de segunda generación.
5. Los animales que padecen epilepsia idiopática tienen una mayor esperanza de vida y supervivencia tras su diagnóstico que los animales que padecen epilepsia estructural.
6. La epilepsia es una enfermedad que afecta negativamente a la calidad de vida tanto del animal como del propietario.

CONCLUSIONS

1. Epilepsy is a nervous system disease affecting 0.5-5% of dogs and 1-2% of cats.
2. In the canine species the most frequent epilepsy is the idiopathic epilepsy whereas in the feline species the most frequent epilepsy is the structural epilepsy.
3. 80% of animals with idiopathic epilepsy show no alterations in neurological examination.
4. Phenobarbital is the drug most commonly used for the treatment of the disease, but 30% of the animals suffering from epilepsy are refractory, with the usual treatment they do not get adequate control of the disease and they need second generation drugs.
5. Animals suffering from idiopathic epilepsy have a longer life expectancy and survival after diagnosis than animals with structural epilepsy.
6. Epilepsy is a disease that negatively affects the quality of life of both the animal and the owner.

VALORACIÓN PERSONAL

La realización de este trabajo me ha permitido desarrollar e incrementar mi capacidad de búsqueda de información tanto en libros especializados como en revistas científicas pero sobretodo a nivel informático. No siempre es fácil saber diferenciar la veracidad de las diferentes fuentes de información, y por ello al tener que buscar en tantas bases de datos distintas mi capacidad crítica a la hora de elegir de donde obtener la información ha mejorado. Agradecer también a mi tutora toda la ayuda y los medios que me ha proporcionado, consiguiendo que este trabajo sea mucho más completo. Por último añadir que este trabajo también me ha ayudado mucho a conocer mejor la patología epiléptica en todos sus aspectos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Armaşu, M., Packer, R., Cook, S., Solcan, G. and Volk, H. (2014). An exploratory study using a statistical approach as a platform for clinical reasoning in canine epilepsy. *The Veterinary Journal*, 202(2), pp.292-296.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090023314003293?via%3Dihub>
2. Bailey K.S., Dewey C.W., Boothe D.M., Barone G. and Kortz G.D. (2008). Levetiracetam as an adjunct to Phenobarbital treatment in cats with suspected idiopathic epilepsy. *J Am Vet Med Assoc* 232, 867-872.
3. Bailey, K. and Dewey, C. (2009). The Seizing Cat. Diagnostic work-up and therapy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(5), pp.385-394.
http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1016/j.jfms.2009.03.006?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&
4. Berendt, M., Farquhar, R., Mandigers, P., Pakozdy, A., Bhatti, S., De Risio, L., Fischer, A., Long, S., Matiasek, K., Muñana, K., Patterson, E., Penderis, J., Platt, S., Podell, M., Potschka, H., Pumarola, M., Rusbridge, C., Stein, V., Tipold, A. and Volk, H. (2015). International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Veterinary Research*, 11(1).
5. Blades Golubovic, S. and Rossmeisl, J. (2017). Status epilepticus in dogs and cats, part 1: etiopathogenesis, epidemiology, and diagnosis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 27(3), pp.278-287.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vec.12605/full>
6. Chrisman, C., & Mariani, C. (2003). *Manual de neurología práctica*. Barcelona: Multimédica.
7. Dayrell-Hart B., Steinberg S.A., Van Winkle T.J. and Farnbach G.C. (1991). Hepatotoxicity of phenobarbital in dogs: 18 cases (1985-1989). *J Am Med Assoc* 199, 1060-1066.
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hepatotoxicity+of+phenobarbital+in+dogs%3A+18+cases+\(1985-1989\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hepatotoxicity+of+phenobarbital+in+dogs%3A+18+cases+(1985-1989))
8. Dewey C.W. (2009) New maintenance anticonvulsant therapies for dogs and cats. En Bonagura J.D., Twedt D.C (Eds) *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV*. Saunders-Elsevier 1066-1069.
9. Dewey, C. (2006). Anticonvulsant Therapy in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 36(5), pp.1107-1127.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195561606000519?via%3Dihub>

10. Dewey, C. and Da Costa, R. (2003). Practical guide to canine and feline neurology. 1st ed. Iowa: Iowa State Press, pp.193-207.
11. Dewey, C., Guiliano, R., Boothe, D., Berg, J., Kortz, G., Joseph, R. and Budsberg, S. (2004). Zonisamide Therapy for Refractory Idiopathic Epilepsy in Dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 40(4), pp.285-291.
<http://www.jaaha.org/doi/pdf/10.5326/0400285?code=amah-site>
12. Dowling P.M. (1994). Management of canine epilepsy with phenobarbital and potassium bromide. *Can Vet J* 35, 724-725.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1686843/>
13. Fredsø, N., Koch, B., Toft, N. and Berendt, M. (2014). Risk Factors for Survival in a University Hospital Population of Dogs with Epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(6), pp.1782-1788.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvim.12443/abstract>
14. Fredsø, N., Toft, N., Sabers, A. and Berendt, M. (2016). A prospective observational longitudinal study of new-onset seizures and newly diagnosed epilepsy in dogs. *BMC Veterinary Research*, 13(1).
<https://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12917-017-0966-y>
15. Gallucci, A., Gagliardo, T., Menchetti, M., Bianchi, E., Bucci, D. and Gandini, G. (2017). Long-term efficacy of imepitoin in the treatment of naive dogs affected by idiopathic epilepsy. *Veterinary Record*, 181(6), pp.144-144.
<http://veterinaryrecord.bmj.com/content/vetrec/181/6/144.full.pdf>
16. Hamamoto, Y., Hasegawa, D., Mizoguchi, S., Yu, Y., Wada, M., Kuwabara, T., Fujiwara-Igarashi, A. and Fujita, M. (2016). Retrospective epidemiological study of canine epilepsy in Japan using the International Veterinary Epilepsy Task Force classification 2015 (2003–2013): etiological distribution, risk factors, survival time, and lifespan. *BMC Veterinary Research*, 12(1).
<https://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12917-016-0877-3>
17. Hasegawa, D. (2016). Diagnostic techniques to detect the epileptogenic zone: Pathophysiological and presurgical analysis of epilepsy in dogs and cats. *The Veterinary Journal*, 215, pp.64-75.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090023316000769>
18. Hasegawa, D., Kobayashi, M., Kuwabara, T., Ohmura, T., Fujita, M. and Orima, H. (2008). Pharmacokinetics and toxicity of zonisamide in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10(4), pp.418-421.

- http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1016/j.jfms.2008.01.006?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
19. Hasegawa, D., Pakozdy, A. and Volk, H. (2017). Differentiating structural from idiopathic epilepsy in cats. *Veterinary Record*, 180(25), pp.608-609. <http://veterinaryrecord.bmj.com/content/180/25/608>
 20. Heske, L., Nødtvedt, A., Jäderlund, K., Berendt, M. and Egenvall, A. (2014). A cohort study of epilepsy among 665,000 insured dogs: Incidence, mortality and survival after diagnosis. *The Veterinary Journal*, 202(3), pp.471-476. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S109002331400392X?via%3Dihub>
 21. Hoja, T., Ohno, R., Shimoda, M. and Kokue, E. (2002). Enzyme and plasma protein induction by multiple oral administrations of phenobarbital at a therapeutic dosage regimen in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 25(2), pp.121-127. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2885.2002.00385.x/full>
<https://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12917-015-0461-2>
 22. Kitz, S., Thalhammer, J., Glantschnigg, U., Wrzosek, M., Klang, A., Halasz, P., Shouse, M. and Pakozdy, A. (2017). Feline Temporal Lobe Epilepsy: Review of the Experimental Literature. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(3), pp.633-640. https://www.researchgate.net/publication/315814568_Feline_Temporal_Lobe_Epilepsy_Review_of_the_Experimental_Literature
 23. Lorenzo, V. and Bernardini, M. (2007). *Neurología del perro y el gato*. Intermédica.
 24. March P.A., Podell M. and Sams R.A (2002). Pharmacokinetics and toxicity of bromide following high-dose oral potassium bromide administration in healthy beagles. *J Vet Pharmacol Ther* 25, 425-432.
 25. McPeake, K. and Mills, D. (2017). The use of imepitoin (Pexion™) on fear and anxiety related problems in dogs – a case series. *BMC Veterinary Research*, 13(1). <https://bmcvetres.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12917-017-1098-0?site=bmcvetres.biomedcentral.com>
 26. Morales, C. and Montoliu Stevers, P. (2012). *Neurología canina y felina*. Sant Cugat del Vallés, Barcelona, España: Multimédica Ediciones Veterinarias.
 27. Musulin, S., Mariani, C. and Papich, M. (2011). Diazepam pharmacokinetics after nasal drop and atomized nasal administration in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 34(1), pp.17-24. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2885.2010.01186.x/abstract>
 28. Neßler, J., Rundfeldt, C., Löscher, W., Kostic, D., Keefe, T. and Tipold, A. (2016). Clinical evaluation of a combination therapy of imepitoin with phenobarbital in dogs with

- refractory idiopathic epilepsy. *BMC Veterinary Research*, 13(1).
<https://bmcvetres.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12917-017-0957-z?site=bmcvetres.biomedcentral.com>
29. Nichols E.S., Trepanier L.A and Linn K. (1996). Bromide toxicosis secondary to renal insufficiency in an epileptic dog. *J Am Vet Med Assoc* 208, 231-233.
 30. Oliver, J., Lorenz, M. and Kornegay, J. (2003). *Manual de Neurología Veterinaria*. Barcelona: Multimédica Ediciones Veterinarias.
 31. Packer, R. and Volk, H. (2015). Epilepsy beyond seizures: a review of the impact of epilepsy and its comorbidities on health-related quality of life in dogs. *Veterinary Record*, 177(12), pp.306-315.
<http://veterinaryrecord.bmj.com/content/177/12/306.long>
 32. Packer, R., De Risio, L. and Volk, H. (2017). Investigating the potential of the anti-epileptic drug imepitoin as a treatment for co-morbid anxiety in dogs with idiopathic epilepsy. *BMC Veterinary Research*, 13(1).
<https://bmcvetres.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12917-017-1000-0?site=bmcvetres.biomedcentral.com>
 33. Packer, R., Shihab, N., Torres, B. and Volk, H. (2016). Risk factors for cluster seizures in canine idiopathic epilepsy. *Research in Veterinary Science*, 105, pp.136-138.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034528816300261?via%3Dihub>
 34. Papich M.G and Alcorn J. (1995). Absorption of diazepam after its rectal administration in dogs. *Am J Vet Res* 56, 1629-1636.
 35. Patterson, E. (2013). Epileptogenesis and Companion Animals. *Topics in Companion Animal Medicine*, 28(2), pp.42-45. <http://www.companimalmed.com/article/S1938-9736%2813%2900061-5/fulltext>
 36. Platt S.R, Adams V., Garosi L.S., Abramson C.J., De Stefani A. and Matiasek L. (2006). Treatment with gabapentin of 11 dogs with idiopathic refractory epilepsy. *Vet Rec* 159, 881-884.
 37. Platt S.R. (2008). How i treat status epilepticus. En proceedings of the 33th World Small Animal Veterinary Congress. Dublin, Ireland.
<http://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?meta=generic&pid=11268&id=3866686>
 38. Platt S.R. (2009). Seizures and epilepsy: treatment options. En Proceedings of 34th World Small Animal Veterinary Congress, Sao Paulo, Brazil.
 39. Platt, S. and Garosi, L. (2012). *Small Animal Neurological Emergencies*. CRC Press Taylor & Francis Group.

40. Platt, Simon R., and Natasha J. Olby. BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology. British Small Animal Veterinary Association, 2013.
41. Radulovic L.L., Türck D., von Hodenberg A., Vollmer K.O., McNally W.P., DeHart P.D., Hanson B.J., BockBrader H.N. and Chang T. (1995). Disposition of gabapentin (neurontin) in mice, rats, dogs and monkeys. *Drug Metab Dispos* 23, 441-448.
42. Raimondi, F., Shihab, N., Gutierrez-Quintana, R., Smith, A., Trevail, R., Sanchez-Masian, D. and Smith, P. (2017). Magnetic resonance imaging findings in epileptic cats with a normal interictal neurological examination: 188 cases. *Veterinary Record*, 180(25), pp.610-610. <http://veterinaryrecord.bmj.com/content/early/2017/04/06/vr.104142>
43. Ravis W.R., Nachreiner R.F., Pedersoli W.M. and Houghton N.S. (1984). Pharmacokinetics of phenobarbital in dogs after multiple oral administrations. *AM J Vet Res* 45, 1283-1286. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24049884>
44. Ravis W.R., Pedersoli W.M. and Wike J.S. (1989). Pharmacokinetics of phenobarbital in dogs given multiple doses. *Am J Vet Res* 50, 1343-1347. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2782717>
45. Stanciu, G., Packer, R., Pakozdy, A., Solcan, G. and Volk, H. (2017). Clinical reasoning in feline epilepsy: Which combination of clinical information is useful?. *The Veterinary Journal*, 225, pp.9-12. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090023317300795>
46. Stefan, H. and Feuerstein, T. (2007). Novel anticonvulsant drugs. *Pharmacology & Therapeutics*, 113(1), pp.165-183. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725806001379>
47. Thomas W.B. (2010). Idiopathic epilepsy in dogs and cats. *Vet Clinics North Am Small Anim Pract* 40, 162-179.
48. Volk, H., Matiasek, L., Luján Feliu-Pascual, A., Platt, S. and Chandler, K. (2008). The efficacy and tolerability of levetiracetam in pharmaco-resistant epileptic dogs. *The Veterinary Journal*, 176(3), pp.310-319. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090023307001025?via%3Dihub>
49. Von Klopmann, T., Rambeck, B. and Tipold, A. (2007). Prospective study of zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 48(3), pp.134-138. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1748-5827.2006.00290.x/full>
50. Wagner S.o., Sams R.A and Podell M. (1998). Chronic phenobarbital therapy reduces plasma benzodiazepine concentrations after intravenous and rectal administration of diazepam in the dog. *J Vet Pharmacol Therap* 21, 335-341.