

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICO VETERINARIAS**



“Epilepsia canina”

Por:

ANDREA GUADALUPE DEL RAYO MARMOLEJO

MONOGRAFÍA

**PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

Torreón, Coahuila, México

Septiembre 2021

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICO VETERINARIAS

“Epilepsia Canina”

Por:

ANDREA GUADALUPE DEL RAYO MARMOLEJO

MONOGRAFÍA

QUE SE SOMETE A LA CONSIDERACIÓN DEL H. JURADO EXAMINADOR
COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

Aprobada por:


M.C. ERNESTO MARTÍNEZ ARANDA
Presidente


M.V.Z. HILDA RUTH SAGREDO ULLOA
Vocal


M.C. ESEQUIEL CASTILLO ROMERO
Vocal


M.C. SERGIO IGNACIO BARRAZA ARAIZA
Vocal Suplente


MVZ. J. GUADALUPE RODRÍGUEZ MARTÍNEZ
Coordinador de la División Regional de Ciencia Animal

Torreón, Coahuila, México

Octubre 2021



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICO VETERINARIAS

“Epilepsia Canina”

Por:

ANDREA GUADALUPE DEL RAYO MARMOLEJO

MONOGRAFÍA

PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

Aprobada por el Comité de Asesoría:

M.C. Ernesto Martínez Aranda

Asesor Principal

M.V.Z. Hilda Ruth Sagredo Ulloa

Coasesor

M.C. Esequiel Castillo Romero

Coasesor

MVZ. J. GUADALUPE RODRÍGUEZ MARTÍNEZ
Coordinador de la División Regional de Ciencia Animal

Torreón, Coahuila, México

Octubre 2021



AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Rosa Marmolejo Páez y Martín Del Rayo Sánchez por darme una familia, paciencia, amor y apoyo para cumplir mis sueños.

A Dafne Carrillo Díaz y Diana Martínez por la confianza, apoyo y amistad y por estar en los momentos que más las necesitaba.

A Ayde Samaniego por su amistad y compañía durante y después de la universidad.

A mi ALMA MATER por darme una formación como profesionalista.

A MC. Ernesto Martínez Aranda por la enseñanza y apoyo como maestro y asesor en mi trabajo de titulación.

A los doctores del Hospital Sierra Madre, especialmente al Dr. César Ovalle por guiarme y brindarme su conocimiento, amistad y consejos.

A los doctores del Hospital Veterinario Africam por el apoyo como colegas, por brindarme su amistad y confianza.

DEDICATORIA

A mi tía Silvia Margarita Marmolejo Páez hace poco tiempo que partiste y no olvidaré que me enseñaste el respeto y amor a los animales. Gracias por el apoyo, confianza y consejos. Te recordaré por siempre.

Resumen

Este trabajo se aborda el tema de epilepsia canina con la intención de actualizar la información respecto del tema. Implica interés clínico para establecer diferencias diagnósticas entre las crisis epilépticas de otros eventos paroxísticos episódicos no epilépticos. Comprende también criterios para establecer si los eventos que el paciente está demostrando representan verdaderas crisis epilépticas e identificar su causa subyacente. Como primer paso, se aclara la definición de epilepsia y se expone la fisiopatología de la epilepsia canina, para así comprender de una manera clínica clara este padecimiento, para después abordar la clasificación de los distintos tipos de epilepsia y conocer las técnicas y procedimientos de diagnóstico precisos y posteriormente proporcionar el tratamiento adecuado.

Palabras clave: Epilepsia canina, Crisis, Fisiopatología, Clínica, Diagnostico

Índice	Página
Agradecimientos.	i
Dedicatorias.	ii
Resumen.	iii
1. Introducción	1
Objetivo	2
2. Revisión de literatura	3
2.1 ¿Qué es epilepsia?	3
2.2 Fisiopatología	4
2.3 Clasificación de epilepsia	4
2.4 Clasificación de crisis	7
2.5 Estatus epiléptico	11
2.6 Factores etiológicos	12
2.7 Diagnóstico	13
2.8 Diagnóstico diferencial	17
2.9 Tratamiento	18
2.10 Tratamiento de urgencia del Estado Epiléptico	27
3. Conclusiones.	29
4. Referencias bibliográficas	30

1. Introducción

La epilepsia es una actividad repentina y anormal en las redes neuronales causando el signo clínico prominente de convulsiones caracterizadas por motoras, autónomas y/o conductuales. Las convulsiones epilépticas son episódicas y breves (en la mayoría de los casos, menos de 2-3 minutos). La epilepsia puede surgir de una gran cantidad de causas. Algunos casos raros son genéticos, otros de desarrollo y tienen influencias genéticas y epigenéticas complejas (Trastornos de la migración neuronal) y otros son causados por una lesión cerebral (Trauma. Enfermedad infecciosa, inflamatoria, vascular o neoplásica). En un número significativo de casos, la causa no está clara. Aunque los mecanismos detrás de la epilepsia en animales de compañía están en gran parte descubiertos, está claro que la epilepsia en algunos perros de raza pura es el resultado directo de un defecto genético, donde las convulsiones son el signo central (Mette Berendt, 2015).

Es una de los padecimientos neurológicos crónicos más comunes en animales de compañía. Su prevalencia ha sido estimada en 0.6-0.75% de la población de perro en general. Los perros y gatos con epilepsia experimentan ataques debilitantes. Los pacientes con epilepsia pueden sufrir cambios transitorios de comportamiento postictal y/o déficits clínicos. Además, los perros afectados tienen una esperanza de vida más corta. El impacto no solo afecta al paciente, sino también afecta la calidad de vida del propietario, sobre la base de la importancia de la epilepsia para la práctica clínica y especialmente neurológica, se ha realizado y publicado numerosos estudios en los últimos 30 años. A pesar de esta gran cantidad de información nueva, las clasificaciones, definiciones, terminología, medidas de resultado terapéutico, neuroimagen y estándares neuropatológicos han diferido entre muchos de esos estudios, lo que hace difícil establecer comparaciones. Esto limita un poco su impacto científico (Volk H. A., 2015).

Objetivo

Primario.

El objetivo de este trabajo es obtener información actualizada que permita conocer, de una manera más completa el tema de epilepsia canina

Secundario.

Abundar en el interés por la neurología veterinaria en animales de compañía, y mostrar que la epilepsia canina es un tema frecuente en la clínica de caninos.

2. Revisión Literaria

2.1 ¿Qué es la Epilepsia?

Es uno de los trastornos neurológicos más frecuentes en perros, por una actividad eléctrica, excesiva, repetida e hipersincrónica de las neuronas del cerebro. Es una alteración encefálica crónica que se caracteriza por ataques súbitos, transitorios y recurrentes; ataques, crisis o convulsiones son términos que describen las manifestaciones de una función encefálica anormal (Rosas Martinez, 2016).

Es una condición neurológica crónica caracterizada por crisis recurrentes. Un único ataque no representa epilepsia. La epilepsia no es una enfermedad específica, es un signo clínico de una enfermedad neurológica (Masian, 2013).

La epilepsia es un trastorno cerebral crónico y funcional común en perros y humanos que se caracteriza por convulsiones epilépticas recurrentes. En el campo veterinario la clasificación y terminología de la epilepsia en parte refleja las propuestas actuales de la organización de la epilepsia humana, la Liga Internacional contra la Epilepsia. La fuerza de Tarea Internacional de Epilepsia Veterinaria (IVETF) se organizó recientemente a partir de especialistas en neurología veterinaria y otros neurocientíficos. Según el consenso de IVETF, la epilepsia se define como una enfermedad cerebral caracterizada por una predisposición duradera para generar ataques epilépticos (Yuji Hamamoto, 2016).

Según la ILEA (Liga Internacional Contra La Epilepsia) tradicionalmente la epilepsia no se ha considerado un trastorno o familia de trastornos, haciendo hincapié en el hecho de que comprende diferentes enfermedades y patologías. El término “trastorno” implica una alteración funcional no necesariamente duradera, mientras que el término “enfermedad” puede expresar (aunque no siempre) un desarreglo más prolongado de la función normal (Robert S Fisher, 2014).

La epilepsia se define como un padecimiento del cerebro caracterizado por una predisposición duradera para generar ataques epilépticos. Esta definición generalmente se aplica en la práctica ya que tiene al menos dos ataques no provocados en menos de 24 horas de diferencia. Un ataque epiléptico es la manifestación de actividad epiléptica de las neuronas en el cerebro, sincrónica y generalmente auto limitada. Esto da lugar a una aparición transitoria de signos que pueden caracterizarse por episodios cortos con convulsiones o características motoras focales debido a una actividad neuronal anormal en el cerebro (Mette Berendt, 2015).

2.2 Fisiopatología

Un ataque epiléptico es la manifestación clínica de un exceso de actividad eléctrica hipersincrónica de neuronas de la corteza cerebral. Las principales regiones del encéfalo que actúan como focos epileptogénicos son la neocorteza y el hipocampo. Además la amígdala presenta la capacidad de transformarse en foco epileptogénico tras la estimulación repetitiva. Los ataques, aparecen principalmente como consecuencia de un desequilibrio entre mecanismos excitadores e inhibidores en el encéfalo. En condiciones normales, existen mecanismos que facilitan las descargas neuronales para que el sistema nervioso pueda funcionar de forma apropiada, y mecanismos de control que impiden que las neuronas descarguen potenciales de acción en exceso. El principal neurotransmisor excitador en el sistema nervioso central es el glutamato y el principal neurotransmisor inhibitor es el GABA (ácido gamma-aminobutírico). Tanto la alteración de los mecanismos inhibidores como la facilitación de los mecanismos excitadores pueden desencadenar un ataque epiléptico, intervienen además en la patogénesis muchos otros factores, que incluyen formación de circuitos excitadores, alteraciones en receptores y en canales iónicos, y disfunción de células gliales. La epilepsia puede estar causada por múltiples mecanismos. Cualquier animal es susceptible de sufrir ataques epilépticos en determinadas circunstancias; el padecerlos es el resultado de interacciones complejas de múltiples factores. La facilidad con la que se pueden inducir ataques epilépticos como respuesta a ciertos acontecimientos desencadenantes. Esto se conoce como el umbral de epilepsia, que disminuye por ejemplo durante el sueño. En estos individuos, los ataques pueden estar provocados por alteraciones en la actividad de las neuronas o neurotransmisores o estímulos ambientales que no producen ataques en un individuo normal. En algunas razas de perros la incidencia de epilepsia es más elevada que en la población canina general y se ha demostrado que la epilepsia idiopática se relaciona con una causa hereditaria. (Morales, 2018).

Si los mecanismos excitadores dominan, se produce una hipersincronización neuronal, iniciada por una excitación incrementada o una inhibición disminuida. En una convulsión generalizada, esta hiperactividad no se frenaría, dando lugar a la generalización de la convulsión (Giral, 2007).

2.3 Clasificación de la epilepsia

A partir del inicio de la segunda mitad del siglo 20 Gastaut (1964-1970) elaboró las primeras clasificaciones, con un enfoque predominantemente clínico, estableciendo una diferenciación entre las epilepsias parciales (luego llamadas focales) y las generalizadas, sentando las bases de las clasificaciones posteriores. En 1981, en la reunión de la ILAE, surgió la primera clasificación de las crisis epilépticas originadas a partir de un consenso internacional. Basada en la conjunción de criterios clínicos, electroencefalográficos y del sustrato anatómico. En 1989, la ILAE elaboró una nueva clasificación de las epilepsias y los síndromes epilépticos,

distinguiendo 3 categorías: idiopáticas, sintomáticas y criptogénicas. En 1998 se publica la propuesta de una nueva clasificación de las crisis, basada exclusivamente en sus características semiológicas, independientemente de los hallazgos electroencefalográficos y de la patología subyacente. Las clasificaciones iniciales de la ILAE fueron sometidas a una crítica constructiva casi desde su aparición y varios epileptólogos solicitaron su reevaluación. Con el paso de los años se reconoció la necesidad de actualizar la clasificación y de corregir algunos defectos con la incorporación de nuevas enfermedades y síndromes, reconocidos después de su elaboración. En el año 2010 la ILAE actualizó su terminología en relación a la etiología de las epilepsias, agrupándolas en 3 categorías: genética, estructural (metabólica) y de origen desconocido (Pellegrino, 2015).

- Epilepsia primaria o idiopática:

La epilepsia idiopática se diagnostica cuando no se puede identificar ninguna causa subyacente y se presume que tiene un origen genético. El diagnóstico se suele realizar en animales de razas puras, que tienen el primer ataque entre 1 y 5 años, cuyo examen neurológico entre crisis es normal y el periodo inicial entre crisis es relativamente largo (más de 4 semanas). Se ha descrito una base genética en numerosas razas de perros con epilepsia idiopática (Masian, 2013).

La epilepsia idiopática canina se ha definido recientemente como dos o más convulsiones no provocadas con al menos 24 horas de diferencia sin una etiología subyacente identificable distinta de un origen genético sospechoso. En los últimos años, se ha informado sobre epilepsia idiopática con antecedentes genéticos probados o sospechosos e varios perros de raza pura. La mayoría de los estudios aún no han identificado mutaciones genéticas causantes, lo que sugiere que la herencia puede ser compleja e involucra a varios o muchos genes de susceptibilidad, reflejan interacciones ambientales adicionales similares a las que se proponen para muchas epilepsias genéticas humanas. La verdadera prevalencia de la epilepsia en perros es desconocida y se estima que es de .6% a .75% de la población general. En las razas, que están predispuestas a la epilepsia idiopática, se informan tasas de prevalencia considerablemente más altas, que es por las que se sospecha de un componente genético en ciertas razas como el pastor australiano, pastor belga, bernés de las montañas, border collie, border terrier, cavalier king charles spaniel, collie, dálmata, springer spaniel, Golden retriever, labrador retriever, pastor alemán, caniche estándar, beagle, dachshund (Velia-Isael Hulsmeyer, 2015).

El término epilepsia idiopática (EI) se ha utilizado en una variedad de entornos en la literatura veterinaria y por veterinarios en la práctica clínica. Una propuesta recientemente debatida para una clasificación revisada por la ILAE, también se ha propuesto que el término idiopático se reemplace en la literatura veterinaria. Por lo tanto, el término epilepsia genética se introdujo para referirse a la epilepsia que se

produce como resultado directo de un defecto genético que generalmente no tienen lesiones cerebrales estructurales identificables u otros déficits neurológicos. El término epilepsia desconocida se ha propuesto para referirse a la epilepsia donde se desconoce la causa subyacente. Sin embargo, un artículo de revisión más reciente discutió la sustitución del término idiopático por genético (Luisa De Risio, 2015).

- Epilepsia secundaria o sintomática:

La epilepsia secundaria es el resultado de una patología estructural cerebral. Perros de cualquier edad o raza pueden desarrollar crisis epilépticas secundarias. Los perros más jóvenes tienen mayor predisposición a sufrir enfermedades del desarrollo o encefalitis, mientras que los perros adultos (más de 7 años de edad) tienen mayor posibilidad de desarrollar tumores cerebrales. Debido a la enfermedad cerebral subyacente, estos pacientes suelen mostrar alteraciones focales o multifocales en el examen neurológico (Masian, 2013).

La epilepsia sintomática es la consecuencia de un trastorno conocido o sospechado del sistema nervioso central. En el 2010 la ILAE la da a conocer como epilepsia estructural y metabólica, este tipo de epilepsia es el resultado secundario de una condición estructural o metabólica distinta. Estos trastornos estructurales o metabólicos pueden ser de origen adquirido o genético (como es el caso de malformaciones del desarrollo cortical) (Mette Berendt, 2015).

- Epilepsia criptogénica:

La epilepsia criptogénica se cree que se debe a una causa subyacente no identificada. El desconocimiento de la causa que genera las crisis es importante entender la existencia de animales refractarios a la medicación. Ejemplos de este tipo de epilepsia son pacientes con traumas craneales donde las pruebas de imagen son normales, alteraciones vasculares o hipóxicas durante una anestesia o traumatismo en el parto (Masian, 2013).

Se refiere a un trastorno cuya causa esta oculta, en 2010 la ILAE la reconoce como epilepsia desconocida, donde la naturaleza de la causa subyacente es aún desconocida, puede tener una base genética fundamental o puede ser la consecuencia de un trastorno estructural o metabólico no reconocido aún no identificado (Mette Berendt, 2015).

- Epilepsia reactiva:

La epilepsia reactiva no se trata de una condición crónica, ya que al resolver la causa primaria desaparecen las crisis sin necesidad de tratamiento anticonvulsivante posterior, por lo que su inclusión en la clasificación es controvertida. Animales de cualquier edad pueden verse afectados. Un ejemplo clásico son animales de raza toy, que tienen crisis convulsivas secundarias a shunts porto sistémicos a edades tempranas (Masian, 2013).

2.4 Clasificación de las crisis

Las crisis (convulsiones, ictus, ataques) se definen como la manifestación clínica de una descarga neuronal excesiva y/o hipersincrónica excesiva; se pueden manifestar como alteración o pérdida de la conciencia episódica; fenómenos motores anormales; alteraciones psíquicas o sensoriales o signos del sistema nervioso autónomo, como salivación, vómitos, micción y defecación. Por lo tanto un ataque epiléptico representa la manifestación clínica de una alteración paroxística de la función cerebral (Masian, 2013).

Una convulsión es una anomalía en la actividad bioeléctrica encefálica, asociada a una actividad motora generalizada, en la que se presentan desórdenes cerebrales expresados como disturbio paroxístico transitorio de la función cerebral, que tienen una presentación súbita y terminan espontáneamente (Rosas Martínez, 2016).

Los tipos de convulsiones o crisis en medicina veterinaria se clasifican en dos grandes grupos (Masian, 2013):

1. Crisis focales: según su manifestación clínica las crisis focales se pueden clasificar en motoras, sensoriales o autonómicas.
2. Crisis generalizadas: se dividen en tónico-clónicas, tónicas, clónicas, mioclónicas, atónicas.

1. Crisis focales:

Las convulsiones epilépticas focales se caracterizan por signos lateralizados y/o regionales (signos motores, autonómicos o de comportamiento, solos o en combinación). El inicio ictal es consistente de un ataque epiléptico a otro. Pueden estar localizados discretamente o más ampliamente distribuidos. Las convulsiones epilépticas focales pueden afectar al hemisferio contralateral. Con las crisis epilépticas focales, la actividad eléctrica anormal surge en un grupo localizado de neuronas o redes dentro de un hemisferio. Los signos clínicos reflejan las funciones del área o áreas involucradas (Mette Berendt, 2015).

Las convulsiones epilépticas focales pueden presentarse como (Mette Berendt, 2015) :

- Motor: Fenómenos motores focales episódicos por ejemplo; contracciones faciales, movimientos repetidos de la cabeza con sacudidas parpadeo rítmico, contracción de la musculatura facial o sacudidas rítmicas repetidas de una extremidad.
- Autonómico: con componentes parasimpáticos y epigástricos por ejemplo; pupilas dilatadas, hipersalivación o vómitos.
- Comportamiento: Puede representar fenómenos psíquicos y/o sensoriales, puede provocar un cambio episódico de corta duración en la conducta como por ejemplo, ansiedad, inquietud, reacciones de miedo inexplicables o búsqueda anormal de atención/aferramiento al propietario.

En las convulsiones focales o parciales los signos clínicos iniciales indican una actividad neuronal anormal en una región de un hemisferio cerebral. Cualquier región del cuerpo del animal puede ser involucrada, dependiendo de la zona cerebral afectada. Las convulsiones parciales se dividen en: convulsiones parciales simples, convulsiones parciales complejas y convulsiones complejas con generalización a secundaria (Raurell, 2013).

- Convulsión parcial simple:

Indica activación inicial de un sistema de neuronas limitado y la conciencia no se halla alterada. Se entiende como alteración de la conciencia a la incapacidad de responder de manera normal a los estímulos exógenos por alteraciones de la sensibilidad o de las capacidades cognitivas (Gabriela Goiz-Márquez, 2008).

Se caracteriza por la comparsa de fenómenos motores focales, sensitivos, somato sensoriales, autónomos, y/o psíquicos. Se pueden reconocer contracciones rítmicas de los músculos faciales o mandibulares, contracciones tónicas o clónicas de una extremidad y lamido o mordisqueo insistente de una región del cuerpo o en el aire. Los signos autonómicos como vómito o diarrea pueden ser causados por descargas anómalas en el sistema límbico o en el hipotálamo (Raurell, 2013).

- Convulsión parcial compleja:

Hay pérdida de la conciencia, se pueden apreciar con frecuencia alteraciones en el comportamiento como ladridos, actividades involuntarias como lamido, agresividad o miedo no controlado. Una convulsión parcial puede permanecer localizada en una

determinada área cerebral o difundir a otras áreas cerebrales contiguas. Si estas áreas cerebrales contiguas controlan la conciencia podemos hablar de una convulsión parcial simple que evoluciona a convulsión parcial compleja. Si esta convulsión parcial difunde directamente desde el focus a los dos hemisferios cerebrales podemos hablar de convulsión compleja con generalización secundaria (Raurell, 2013).

Por lo general hay signos psicológicos desde mirar al vacío, falta de apetito, temblor, marcha en círculos, incoordinación, vocalizaciones, ceguera o taquipnea.

- Convulsión focal que evoluciona a convulsión generalizada:

Las convulsiones epilépticas focales se pueden propagar desde la afectación cerebral regional inicial hasta la afectación cerebral bilateral. La crisis comenzará con signos regionales motores, autonómicos y/o de comportamiento y luego será seguida rápidamente por una etapa convulsiva con actividad tónica, clónica o tónico-clónica bilateral y pérdida de conciencia. Este es el tipo de convulsión más común observado en el perro. El inicio de la crisis epiléptica focal suele ser difícil de detectar debido a su naturaleza breve (Mette Berendt, 2015).

2. Crisis generalizadas:

Las convulsiones epilépticas generalizadas se caracterizan por una afectación bilateral (ambos lados del cuerpo y por lo tanto, ambos hemisferios cerebrales involucrados). Los ataques epilépticos generalizados pueden ocurrir solos o evolucionar a partir de un inicio de un ataque epiléptico focal. En perros y gatos, las crisis epilépticas generalizadas se presentan predominantemente como crisis epilépticas tónicas, clónicas o tónico-clónicas. Como regla general, el animal perderá la conciencia durante las convulsiones excluyendo las crisis mioclónicas. La salivación, micción y/o defecación también ocurren a menudo (Mette Berendt, 2015).

La forma más común de crisis generalizadas en animales es la generalizada tónico-clónica, este tipo de convulsión representa alrededor del 80% de las crisis descritas en perros. El ataque normalmente es precedido por un aura. La primera fase de la crisis es representada por una fase tónica, con una contracción importante de todos los músculos. El paciente pierde la conciencia, las extremidades quedan extendidas y pueden presentarse opistotonos. La respiración puede presentarse irregular y frecuentemente manifiestan cianosis. La fase tónica normalmente es corta (10-30 segundos) y rápidamente seguida por la fase clónica, caracterizada por movimientos de pedaleo de las extremidades. La fase clónica tiene una duración variable, y puede alternarse con la fase tónica. El ictus generalmente no dura más de 1-2 minutos. La fase post-ictal se caracteriza por una lenta recuperación del

paciente, que puede durar minutos, horas o incluso días. Los animales pueden presentar crisis generalizadas leves donde la conciencia se mantiene, en este tipo de crisis el paciente busca la cercanía del propietario y rápidamente se pasa a una fase clónica, de las extremidades, de la cabeza y cuello. El paciente normalmente se mantiene en decúbito esternal y puede presentar salivación y/o vomitar. El paciente se muestra confuso y busca al dueño, pero no pierde la conciencia (Raurell, 2013).

La convulsión tipo tónica, los animales pueden perder o no la conciencia. Este tipo de convulsión se caracteriza por la presencia de una fase tónica que se manifiesta con rigidez muscular generalizada sin la presencia de una fase clónica, que consiste en una contracción rítmica de los músculos (Raurell, 2013). La convulsión de tipo tónico-clónica es una secuencia que consiste en un tónico seguido de una fase clónica. Otro tipo de convulsión son las mioclónicas que consiste en la contracción súbita, breve, involuntaria o múltiple de los músculos o grupos musculares de topografía variable (axial, proximal, distal). Y por último la atónica, que se caracteriza por la pérdida o disminución repentina del tono muscular sin un aparente enveto mioclónico anterior que dura uno o dos segundos o más, que involucra la musculatura de la cabeza, el tronco, la mandíbula o las extremidades (Mette Berendt, 2015).

Una convulsión resulta constituida por cuatro periodos o fases (aplicables sobre todo a las convulsiones tónico-clónicas generalizadas):

a) Fase prodrómica:

En algunos animales, el ictus puede estar precedido por un llamado pródromo, un cambio a largo plazo (de horas a días) en la disposición e indicador de las próximas convulsiones. En los perros, los signos prodrómicos más comunes descritos son horas o días de inquietud, ansiedad, aparecen como irritados o comportamiento de búsqueda de atención que el propietario conoce como un marcador a largo plazo del próximo episodio de convulsiones. Los pródromos si están presentes pueden representar una ventana terapéutica potencialmente importante para la terapia (Mette Berendt, 2015).

b) Aura:

Es el verdadero inicio de una convulsión y se puede definir como la sensación de un ataque antes que sean visibles los signos clínicos. Se caracteriza por anomalías comportamentales: el animal puede lamerse insistentemente, tener contracciones de grupos musculares, manifestar nerviosismo, buscar con insistencia la atención del propietario o tener tendencia a esconderse. Puede durar desde varios segundos o minutos hasta diversas horas o pasar inadvertida (Raurell, 2013).

c) Ictus:

Corresponde a la convulsión real, la cual posee varias manifestaciones dependiendo del área cerebral afectada. Al evaluar el tipo de ictus, se caracteriza también el tipo de convulsión. Posee además signos de estimulación autonómica caracterizados por defecación, micción e hipersalivación (Brunetto, 2009).

d) Fase post-ictal:

Sigue a la fase convulsiva y se caracteriza o por un rápido retorno a la normalidad del animal, o más frecuentemente, por un periodo variable (desde segundos a minutos u horas) de desorientación o confusión. En esta fase el animal puede mostrarse insensible a los estímulos externos, presentar ataxia, letárgia y ceguera de duración variable (Raurell, 2013).

2.5 Estatus Epiléptico

El estatus epiléptico (EP) se define como una convulsión generalizada continua de más de cinco minutos o la presencia de dos o más episodios convulsivos entre los que no se produce una completa recuperación del paciente. El EP es un trastorno que puede ser mortal que requiere tratamiento inmediato (Giral, 2007).

El EP se origina por un fallo en los mecanismos que, en situaciones normales, detienen y aíslan la propagación de la convulsión. Cualquier alteración de estos mecanismos puede producir un aumento en la actividad neuronal del foco epileptógeno que, junto con la disminución de la actividad inhibitoria de las neuronas GABAérgicas, permitirá la propagación de la descarga. De esta manera, la descarga inicial se distribuye a amplias zonas del cerebro produciendo crisis tónico-clónicas generalizadas que tienen como consecuencia una demanda metabólica masiva, que se verá exacerbada por la excitotoxicidad mediada por la liberación de glutamato, y reducción del efecto GABAérgico. Este fenómeno se conoce como la teoría de la excitotoxicidad del daño neuronal. En fases avanzadas de EP se produce activación de los receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA), a través de los cuales el glutamato origina la activación de estos receptores y la apertura de los canales de calcio. El incremento masivo de los niveles de calcio en el interior de las neuronas desencadena una cascada neuroquímica que conlleva la muerte celular. En los primeros dos minutos tras (Soria Tobar, 2017).

2.6 Factores etiológicos

Existe otro tipo de clasificación de acuerdo a su origen etiológico, este tipo de clasificación utiliza la nemotecnía “VITAMIN D” donde cada una de las letras de la palabra se refiere a una categoría etiológica que incluye todas las posibles causas de las convulsiones y su diagnóstico diferencial. (Tabla 1) (Rosas Martínez, 2016)

Tabla 1. Clasificación de las convulsiones de acuerdo a su etiología.

Categoría	Etiología	Enfermedades
Vasculares	Infartos espontáneos Hemorragias	Encefalopatía isquémica
Infecciosas	Víricas Bacterianas Micóticas Protozoarias Rickettsiosis	Moquillo, Rabia, PIF, FeLV Todas Criptococcosis Toxoplasmosis Ehrlichiosis
Inflamatorias		Meningoencefalitis granulomatosa
Tóxicas	Metales pesados Insecticidas Pesticidas Otros	Plomo Organofosforados, carbamatos, organoclorados Metaldehído, Estricnina, Crimidina Etilenglicol, Metronidazol, Cafeína, teobromina
Traumatismos	Agudos Crónicos	
Anomalías congénitas		Hidrocefalias Lisencefalias Porencefalias
Metabólicas	Hipoglucemia Hipocalcemia Hipoxia Hiperlipoproteiemia	Infestación parasitarias y dieta inadecuada en cachorros Insulinomas Hipoadrenocorticismo Hipopituitarismo Pancreatitis aguda Sepsis Lactación, Hipoparatiroidismo, Pancreatitis aguda Anemia, Enf. Pulmonares y cardíacas

	Hipertermia Enf. Renales Enf. Hepáticas	Encefalopatía urémica Encefalopatía hepática, Shunt porto sistémico y microdisplasia vascular.
Idiopática	Genética Desconocida	Epilepsia Idiopática
Nutricionales		Deficiencia de tiamina (felinos) Alergias alimentarias
Neoplasias	Tumores primarios y metastásicos	
Degenerativas	Almacenamiento lisosomal	Lípidos, glicoproteínas

Las crisis se pueden clasificar de acuerdo en su etiología, para esto se utiliza las iniciales en inglés PES (primary epileptic seizures), SES (secondary epileptic seizures) y RES (reactive epileptic seizures) las PES serían representadas por las idiopáticas, las SES, abarcan aquellas crisis de causas de alteración estructural como las vasculares, inflamatorias, infecciosas, anomalías congénitas y neoplásicas y las RES hacen referencia a las causas metabólicas (Rosas Martínez, 2016).

Las crisis epilépticas que se originan por una descarga paroxística excesiva de una población neuronal, y aunque se desconoce el mecanismo preciso de esta descarga, se sabe que estas crisis se pueden manifestar en diversas circunstancias (Rosas Martínez, 2016):

- a) Durante el curso de una crisis cerebral, sea aguda, subaguda o transitoria.
- b) Descarga de una lesión cerebral fija, como secuela de una antigua lesión.
- c) Como expresión de una Enfermedad cerebral progresiva subyacente
- d) Casos en que se presume una causa específica, pero no se identifica la etiología
- e) Presentación espontánea, sin causa aparente que la desencadene.

2.7 Diagnóstico

Independientemente de la etiología subyacente de las convulsiones, el enfoque diagnóstico es generalmente muy consistente. Las convulsiones generalizadas se reconocieron previamente como los tipos de convulsiones más comunes que

experimentaron los pacientes, pero ahora las convulsiones focales se reconocen como el tipo más común de convulsiones que ocurren en perros con generalización secundaria como secuela común. Las convulsiones epilépticas son siempre un signo de disfunción cerebral. La evaluación de ácidos biliares alimentados y en ayunas puede ayudar en el diagnóstico de las crisis epilépticas secundarias a la encefalopatía hepática. Las radiografías no son una prueba esencial para el diagnóstico de las crisis epilépticas; sin embargo, pueden ser beneficiosos como una prueba de detección inicial para metástasis torácicas, microhepática o hepatomegalia (Sanders, 2015).

El diagnóstico se realiza en base a la información histórica y la naturaleza de las convulsiones. Las variables específicas del paciente, como la historia clínica, la edad de inicio del ataque y los hallazgos del examen neurológico físico e interictal pueden ayudar a perfeccionar la lista de descartados y se utilizan para guiar la selección y priorización de las pruebas de diagnóstico. El monitoreo electroencefalográfico se usa habitualmente en las personas para diagnóstico, pero se realiza con poca frecuencia en medicina veterinaria (Susan Blades Golubovic, 2017).

El enfoque para el diagnóstico del paciente que presenta un historial de sospechas de convulsiones epilépticas incorpora dos pasos fundamentales (Luisa De Risio, 2015) :

1. Determinar si los eventos que el animal está demostrando representan verdaderamente ataques epilépticos o si son consistentes con un trastorno paroxístico episódico diferente.
2. Identificar la causa subyacente de la crisis epiléptica.

El clínico debe determinar si el perro está teniendo convulsiones. El propietario debe completar un cuestionario de epilepsia estandarizado y obtener imágenes de vídeo siempre que sea posible ya que hay numerosos trastornos que pueden dar lugar a episodios paroxísticos episódicos que pueden simular ataques epilépticos. Un examen neurológico completo puede ayudar a identificar anomalías (Luisa De Risio, 2015).

El examen neurológico se lleva a cabo en 4 etapas (Cristina Font, 2014):

1. Observación:

Estado mental y comportamiento: las alteraciones en el nivel de consciencia se clasifican en: desorientación/delirio/confusión (consciente pero respuesta inapropiada a estímulos externos), depresión, estupor, y coma.

Postura: ladeo o inclinación de la cabeza, giro o torsión de cabeza y cuello.

Marcha: paresia, marcha circular, ataxia, identificación de movimientos involuntarios anormales como temblor o temblor.

2. Valoración de las reacciones posturales:

Las respuestas complejas que hacen mantener la postura normal y de estación en los animales. Estas implican un reconocimiento espacial y preciso de la posición y movimiento del cuerpo y extremidades. El posicionamiento propioceptivo, prueba de carretilla, saltos, empuje extensor postural, hemimarcha y hemiestancia.

3. Evaluación de pares craneales:

Su estudio dará una localización precisa de la lesión, pero la alteración en alguna de estas pruebas en asociación con el resto del examen neurológico nos orientará hacia la presencia de una lesión intracraneal.

4. Valoración de reflejos espinales:

Al examinar un reflejo espinal se evalúa la integridad del arco reflejo (vía aferente, segmento medular de integración y vía eferente motora que inerva a un paquete muscular concreto) y también son chequeadas las vías ascendentes y motoras descendentes que proceden del encéfalo y modulan la respuesta inhibiendo el arco reflejo. En la interpretación el aumento del reflejo localizará la lesión craneal al segmento medular chequeado y su disminución indicará afección del arco reflejo.

- Pruebas diagnósticas

- Hemograma

Podemos encontrar anemia, leucocitosis, leucopenia, trombocitopenia, policitemia, inclusiones víricas de moquillo, inclusiones morulares de erlichia, inclusiones leucocitarias producidas por enfermedades lisosomales (Egea, 2017).

- Bioquímica:

Hipoglucemias, hipocalcemias, hipofosfatemias, hiperuremias, alteraciones de ácidos biliares y de amoníaco. En casos sospechosos se debe determinar la colinesterasa que disminuye en casos de intoxicación con organofosforados y carbamatos (Egea, 2017). La determinación de ácidos biliares permite evidenciar una encefalopatía hepática como causa de los ataques. Además será uno de los análisis que se utilizarán para la monitorización de la funcionalidad hepática en caso de tratamiento con fenobarbital. Se recomienda valorar siempre los ácidos biliares pre y post-prandiales, especialmente en pacientes jóvenes o razas predispuestas. Aunque no se ha determinado relación directa entre hipotiroidismo y ataques

epilépticos, sí puede producir ataques por mecanismos vasculares entre otros y por tanto es importante la determinación de hormonas tiroideas. (Morales, 2018)

- Orina:

Densidad baja con cristales de oxalato cálcico, acompañados de insuficiencia renal aguda (Egea, 2017).

- Presión sanguínea:

Los ataques epilépticos se han asociado en algunos casos a la presencia de hipertensión, especialmente en gatos. Debe tenerse en cuenta que inmediatamente después del ataque la presión arterial puede estar alterada (Morales, 2018).

- Técnicas de imagen:

Radiografías:

Traumatismos recientes o antiguos, tumores calcificados, hidrocefalia (Egea, 2017).

Resonancia magnética:

La resonancia magnética es preferible a la tomografía, estas pruebas son necesarias para descartar o confirmar causas intracraneales de ataque epilépticos. Únicamente puede diagnosticarse una epilepsia idiopática si se han descartado causas extracraneales mediante la analítica y no se han detectado alteraciones en el sistema nervioso central en la resonancia (Morales, 2018).

La resonancia magnética se considera una prueba importante para alcanzar el diagnóstico de epilepsia idiopática. Sin embargo, dado que el diagnóstico requiere la exclusión de otros diferenciales para las convulsiones, los parámetros para el examen de resonancia magnética deben permitir la detección de lesiones sutiles que pueden no ser obvias con las técnicas existentes. Existe la necesidad de un protocolo estandarizado de resonancia magnética específica para epilepsia veterinaria que facilite un examen más detallado de las áreas susceptibles de generar convulsiones. Se propone un protocolo de resonancia magnética de epilepsia de 6-7 secuencias para pacientes y se revisa la RM avanzada y la imagen funcional. La capacidad de detectar lesiones depende de muchos factores que afecta la calidad del examen de MRI. Algunos de estos factores pueden controlarse como el grosor y la secuencia optima del corte. La obtención de imágenes con un sistema de resonancia magnética de 3 teslas proporciona mejores detalles anatómicos y es superior para detectar lesiones sutiles. Sin embargo, el costo inicial y continuo de esta tecnología es elevado para muchas instituciones y gran parte de las MRI en veterinaria se realizan en escáneres de campo bajo (1 T o menos), que han disminuido la resolución espacial y la relación señal / ruido (Clare Rusbridge, 2015)

2.8 Diagnóstico Diferencial:

Alteraciones episódicas que pueden confundirse con ataques epilépticos. Se describen únicamente las características más significativas de cada tipo de evento.

PROCESO	DESCRIPCION	DURACION	DESENCADENANTE
Síncope	Colapso con pérdida de consciencia	Pocos segundos	Después de ejercicio, excitación o estrés
Cataplejía/ Narcolepsia	Colapso, ausencia de tono muscular	Pocos segundos a minutos	Excitación
Mioclónías	Contracciones involuntarias de corta duración de un músculo o grupo muscular que ocurren de forma rítmica.	Esporádicos a constantes	Variable puede persistir durante el sueño
Neuromiotonía	Rigidez de las extremidades que evoluciona a colapso y decúbito lateral, acompañado de mioquimia (movimientos ondulantes de la piel)	Minutos a horas	Estrés, excitación o actividad física
Hipertonicidad del CKCS	Rigidez en las extremidades pélvicas y torácicas que progresan a bunny-hopping cifosis y colapso sin pérdida de la consciencia.	10 minutos aprox.	Aparecen tras un periodo variable de actividad física, estrés o excitación
Calambres del Scottish terrier	Abducción progresiva de las extremidades torácicas, cifosis, rigidez de las extremidades pélvicas y caídas. Contracturas de músculos faciales. Pueden dejar de respirar momentáneamente.	10 minutos aprox.	Por ejercicio, estrés, excitación o enfermedad sistémica.
Tétanos	Rigidez de una parte o todo el cuerpo	Constante	Empeora tras estímulos auditivos, visuales o táctiles
Balanceo de cabeza	Temblor de cabeza sin pérdida de consciencia	Segundos a minutos	En reposo suelen desaparecer si se distraen
Temblores generalizados	Temblor general sin pérdida de consciencia	En general continuos	Inicio espontáneo y empeoramiento con excitación
Crisis vestibulares/ vértigo	Episodios de signos vestibulares (ataxia, nistagmo, inclinación de cabeza), ansiedad, vómitos, sialorrea	Segundos a horas	-

Rigidez por descerebelación episódica	Episodios de tendencia a opistotonos y rigidez de las extremidades	Variable	Manipulación, estrés, cambios posturales
Alteraciones de conducta repetitivas o paroxísticas	Torneo, persecución de la cola, ladrido rítmico, lamido compulsivo	Variable	Situaciones de ansiedad o frustración
Síndrome de dolor orofacial (gatos)	Movimientos masticadores, de lamido y rascado de la boca repetitivos, probablemente secundarios a dolor neuropático de origen en nervio trigémino	Variable	Movimientos de la boca. Puede precipitarse por enfermedad bucal o estrés, puede desaparecer si se distraen.

2.9 Tratamiento

El número de medicamentos epilépticos con licencia para perros ha aumentado considerablemente en los últimos años. Sin embargo, las mismas preguntas permanecen, ¿Cuándo comenzar el tratamiento?, ¿Qué fármaco se usa mejor inicialmente?, ¿Qué anticonvulsivante complementario se puede aconsejar si el tratamiento con el fármaco inicial no es satisfactorio?, Y ¿Cuándo deben cambiarse los tratamientos? El objetivo ideal de la terapia es equilibrar la capacidad de eliminar las crisis epilépticas con la calidad de vida del paciente. La erradicación de las convulsiones a menudo no es probable en perros. Los objetivos más realistas son disminuir la frecuencia, duración, gravedad y el número total de ataques epilépticos que ocurren en un período de tiempo corto, sin efectos adversos de anticonvulsivantes limitados o aceptables. Sobre cuándo comenzar la terapia con antiepilépticos, que presenten dos o más ataques en un período de 6 meses, el estado epiléptico o convulsiones en racimo y que la frecuencia o duración de las crisis aumente. Para la elección de la terapia con medicamentos antiepilépticos se deben tener en cuenta varios factores; aspectos regulatorios, seguridad, tolerabilidad, efectos adversos, interacciones medicamentosas, frecuencia de administración, factores relacionados con el perro como el tipo de crisis, frecuencia, patologías subyacentes como problemas renales, hepáticos y gastrointestinales. Hasta hace poco, las opciones de tratamiento primario se centraba en fenobarbital y bromuro de potasio debido a su larga historia, disponibilidad y bajo costo. Se ha demostrado que varios medicamentos antiepilépticos aprobados para humanos no son aptos para su uso en perros, ya que la mayoría tiene una vida media de eliminación que es demasiado corta para permitir una dosificación conveniente como la fenitoína, carbamazepina, ácido valproico y etosuximida. Algunos incluso son tóxicos en perros (Sofie F.M. Bhatti, 2015).

Hay acuerdo en que la libertad de ataques es el objetivo principal del tratamiento. La lucha por el control completo de las convulsiones es de suma importancia teniendo en cuenta las consecuencias de las convulsiones recurrentes. Las convulsiones epilépticas repetidas pueden provocar pérdida de células neuronales, neuroinflamación persistente, alteración de la función de barrera hematoencefálica y alteraciones funcionales en los receptores de neurotransmisores y canales iónicos. Las alteraciones respectivas pueden contribuir al desarrollo de comorbilidades conductuales, a un aumento progresivo de la gravedad de la enfermedad intrínseca y una disminución de la capacidad de respuesta a las intervenciones terapéuticas. El éxito terapéutico tiene en cuenta que una reducción en la frecuencia, gravedad y prevención de las crisis o del estado epiléptico pueden tener una relevancia clínica significativa en pacientes veterinarios. Con respecto al impacto en la frecuencia de las convulsiones, es difícil establecer un límite basado en un porcentaje para el éxito. La experiencia de los neurólogos veterinarios sugiere que los propietarios, a menudo consideran menos de una convulsión en 3 meses aceptable. La reducción en la gravedad de las convulsiones puede resultar en un éxito si, por ejemplo, se evita la generalización de las crisis de inicio focal. En perros sin tratamiento farmacológico diagnosticados con epilepsia idiopática, el desarrollo dio como resultado un aumento en los puntajes de comportamiento para miedo, ansiedad, agresión defensiva y percepción anormal. Tras el inicio de la medicación, la agresión defensiva se atenuó, mientras que otras alteraciones del comportamiento se hicieron evidentes, como la reactividad anormal, el trastorno de apego, el comportamiento demente y el comportamiento apático. Estos datos subrayan la necesidad de evaluar el efecto de un régimen terapéutico en el comportamiento del paciente con un enfoque particular en un impacto beneficioso sobre las comorbilidades neuroconductuales (Heidrum Potsschka, 2015).

En epilepsia canina existen limitaciones en el tratamiento debido a la eliminación rápida de la mayoría con sólo unos pocos, es decir, fenobarbital, primidona y bromuro de potasio, que tienen una vida media suficiente. Siendo el fenobarbital uno de los antiepilépticos más efectivos y conocidos. Recientemente la imepitoína también fue aprobada para el tratamiento de epilepsia. La monoterapia con imepitoína en perros mostró que es menos efectiva pero potencialmente más tolerada que el fenobarbital o la primidona. Además, perros con epilepsia crónica recibieron fenobarbital y/o primidona, la mayoría de los perros mostraron una reducción en la frecuencia y gravedad de las convulsiones después de la terapia complementaria con imepitoína (Marios Charalambous, 2014).

- Fenobarbital

Tiene un perfil farmacocinético favorable y es relativamente seguro. Parece ser eficaz para disminuir la frecuencia de las convulsiones en aproximadamente el 60-93% de los perros con epilepsia idiopática cuando las concentraciones plasmáticas se mantienen dentro del rango terapéutico de 25-35 mg. Se absorbe rápidamente en dos horas después de la administración oral en perros. Las concentraciones

séricas máximas se alcanzan aproximadamente 4 a 8 horas después de la administración. Se ha informado que la semivida de eliminación inicial en perros oscila entre 37 y 73 horas después de múltiples dosis orales. Se metaboliza principalmente por enzimas microsomaes hepáticas y aproximadamente el 25% se excreta sin cambios en la orina. Es un potente inductor de la actividad enzimática del citocromo P450 en el hígado, y esto aumenta significativamente la producción hepática de especies reactivas de oxígeno, lo que aumenta el riesgo de lesión hepática. Por lo tanto, está contraindicado en perros con disfunción hepática (Sofie F.M. Bhatti, 2015).

En perros, la administración crónica de fenobarbital puede afectar la disposición de otros medicamentos. Puede alterar la farmacocinética y como consecuencia podría disminuir el efecto terapéutico de otros como levetiracetam, zonisamida y benzodiacepinas. Así como corticosteroides, ciclosporina, Metronidazol, y algunos anestésicos. Como el diazepam se usa como medicamento de primera línea para uso de emergencia en la práctica, debe enfatizarse el doble de la dosis intravenosa o rectal en perros tratados con fenobarbital. La administración concurrente de fenobarbital y medicamentos que inhiben las enzimas hepáticas del citocromo P450 microsomal, tales como cimetidina, omeprazol, cloranfenicol, trimetoprima, fluoroquinolonas, tetraciclinas, ketoconazol, fluconazol, itraconazol, fluoxetina puede aumentar la concentración de suero y dar lugar a toxicidad (Sofie F.M. Bhatti, 2015).

La mayoría de los efectos adversos dependen de la dosis, ocurren temprano después del inicio del tratamiento o del aumento de la dosis y generalmente desaparecen o disminuyen en las semanas posteriores debido al desarrollo de tolerancia farmacocinética y farmacodinámica. Los efectos adversos incluyen sedación, ataxia, polifagia, polidipsia y poliuria. (Sofie F.M. Bhatti, 2015) Con menos frecuencia, se informaron vómitos, prurito, toxicidad, y disminución de proteínas totales en suero (Mario Charalambous, 2016).

La dosis inicial oral recomendada es de 2.5 – 3 mg/kg cada 12 horas. Posteriormente, la dosis se adapta al paciente. La concentración sérica debe medirse 14 días después de comenzar la terapia. Para evaluar el efecto de la tolerancia metabólica, se puede medir una segunda concentración sérica 6 semanas después. En animales con convulsiones en racimo, estado epiléptico o alta frecuencia de convulsiones, se puede administrar Fenobarbital a una dosis de carga de 15 – 20 mg/kg intravenoso, intramuscular o por vía oral dividida en dosis múltiples de 3-5 mg/kg durante 24-48 horas para obtener una concentración cerebral terapéutica rápidamente y luego mantenerla. Algunos cargan lo antes posible y comienzan con una dosis de carga de 10 a 12 mg/kg intravenoso, seguido de dos bolos adicionales de 4 a 6 mg/kg separados por 20 minutos. Se debe realizar un conteo completo de células sanguíneas, un perfil bioquímico y una prueba de estimulación con ácidos biliares antes de comenzar el tratamiento y periódicamente a los 3 meses y luego cada 6 meses durante el tratamiento (Sofie F.M. Bhatti, 2015).

- Bromuro de Potasio

Se ha evaluado la eficacia del bromuro como monoterapia o como complemento de fenobarbital y/o primidona. Se recomienda su uso como medicamento antiepiléptico de primera línea, aunque el fenobarbital es considerado el más efectivo (Marios Charalambous, 2014). La vida media de eliminación es larga y varía de 25 a 46 días, por lo tanto, pueden pasar varios meses aproximadamente 3 meses antes de que se alcancen las concentraciones en estado estacionario después del inicio del tratamiento con la dosis de mantenimiento. No está unido a proteínas plasmáticas y puede difundirse libremente a través de las membranas celulares. No se metaboliza en hígado y, por lo tanto, es una buena alternativa en perros con disfunción hepática (Sofie F.M. Bhatti, 2015).

Los efectos adversos más comunes y dependientes de la dosis de bromuro en perros incluyen sedación, ataxia, debilidad de la extremidad pélvica, polidipsia, poliuria, polifagia con aumento de peso. Estos efectos ocurren en las primeras semanas de tratamiento y pueden ser aumentados por la administración concurrente. Estos efectos disminuyen parcial o completamente, una vez que se alcanzan las concentraciones de bromuro. La irritación gastrointestinal y los signos clínicos se pueden prevenir o minimizar administrándolo con alimentos y dividiendo la dosis diaria en 2 o más dosis (Sofie F.M. Bhatti, 2015).

La dosis oral inicial recomendada de bromuro es de 15 mg/kg cada 12 horas cuando se usa como un medicamento complementario. Se recomienda una dosis oral de 20 mg/kg cada 12 horas cuando se usa como monoterapia. Debido a la larga vida de eliminación puede administrarse una vez al día (Sofie F.M. Bhatti, 2015). Los niveles séricos estables se alcanzan entre 2.5 y 4 meses aunque 2- 3 semanas tras el inicio de la administración la concentración sérica puede estar en el rango terapéutico (Platt, 2009). Las concentraciones séricas deben controlarse 3 meses después del inicio del tratamiento. A largo plazo, en perros con un control adecuado de las convulsiones deben controlarse cada 6 meses. Si el paciente está en remisión o no tiene convulsiones, se recomienda un control periódico cada 12 semanas (Sofie F.M. Bhatti, 2015).

- Levetiracetam

El levetiracetam es un fármaco antiepiléptico estructuralmente novedoso y de segunda generación. Posee varias propiedades farmacológicas favorables con respecto a su uso, incluida una alta biodisponibilidad, un metabolismo hepático mínimo sobre la disposición de otros y un alto índice terapéutico (Muñana K.R., 2015). Pocas interacciones documentadas entre medicamentos y múltiples vías de administración, intravenosa, oral, intramuscular e intrarectal. Actualmente, con base en estudios en perros, cuenta con una vida media de 3 horas por lo que requiere intervalos de dosificación de 8 horas (Beasley D.M., 2015).

La dosis de mantenimiento oral recomendada de levetiracetam en perros es de 20mg/kg tres veces al día. La misma dosis puede administrarse por vía parenteral, cuando no es posible la administración oral. En un estudio previo se demostró que algunos pacientes desarrollan tolerancia al levetiracetam (Sofie F.M. Bhatti, 2015). El conocimiento actual de la eficacia de levetiracetam en epilepsia canina crónica es limitado, algunos muestran buena tolerabilidad al medicamento, pero su eficacia no es tan prometedora a largo plazo (Rowena MA Packer, 2015). Se puede alcanzar la concentración plasmática mínima de levetiracetam después de la administración rectal de 40 mg/kg en perros afectados por convulsiones en racimo y estado epiléptico. Las convulsiones en racimo y el estado epiléptico son emergencias neurológicas potencialmente mortales. Hasta la fecha, la terapia de primera línea es la administración intravenosa o rectal de diazepam durante el evento convulsivo. Desafortunadamente, no todos los perros responderán a las benzodicepinas y pueden experimentar Estatus Epiléptico refractaria (Giulia Cagnotti, 2018).

- Imepitoína

Es un nuevo medicamento anticonvulsivo aprobado en la Unión Europea para el tratamiento de epilepsia idiopática canina. Inicialmente se desarrolló para el tratamiento de la ansiedad y epilepsia del hombre debido a su pronunciada actividad anticonvulsiva en una gran variedad de modelos de ataques epilépticos en roedores y su actividad ansiolítica, combinado con una alta tolerabilidad, se decidió desarrollar este medicamento para el tratamiento de epilepsia canina. Se ha indicado que es bien tolerada en perros y se observan efectos antiepilépticos tanto en perros con epilepsia recién diagnosticada como monoterapia como en perros resistentes a medicamentos y como complementario al fenobarbital. La administración de imepitoína dos veces al día a una dosis de 30 mg/kg produce efectos antiepilépticos significativos y persistentes. El perfil de seguridad es bueno, carece de hepatotoxicidad u otra toxicidad orgánica lo que hace al medicamento adecuado para su uso clínico a largo plazo a la dosis terapéutica recomendada (Chris Rundfeldt, 2015). Se observaron niveles plasmáticos altos dentro de los 30 minutos posteriores a la administración oral, con concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas después de 2-3 horas con una dosificación dos veces al día. La vida media terminal de la imepitoína se encontró en el rango de 1.5-2 horas. Se metaboliza ampliamente después de la ingesta oral. Es probable que ni la función renal o hepática influya en gran medida en la farmacocinética de la imepitoína. El compuesto tiene un potencial de interacción muy bajo. Debido al perfil de seguridad, una medicación concomitante con otras drogas, incluido el fenobarbital en perros resistentes a las drogas, es una opción pero, se requiere más experiencia clínica para comprender mejor el potencial terapéutico de este medicamento (Rundfeldt C., 2014).

Actualmente no está aprobado para el tratamiento combinado con otros medicamentos antiepilépticos. Hasta ahora, solo un estudio evaluó la seguridad y eficacia del complemento administrado con imepitoína y fenobarbital, iniciando con una dosis inicial baja de 5 mg/kg cada 12 horas. La imepitoína es un agonista parcial en el sitio de reconocimiento de benzodiazepinas del receptor del ácido γ -amino butírico (GABA_A). Desde su introducción en el 2013, se ha convertido en uno de los medicamentos antiepilépticos con el mayor nivel de evidencia de eficacia para tratamiento de las convulsiones tónico clónicas generalizadas, con un perfil de seguridad mejorado en comparación con fenobarbital (Jasmin Nebler, 2017).

- Primidona

La primidona administrada por vía oral se metaboliza rápidamente a su principal metabolito activo fenobarbital. Estudios experimentales en perros indicaron que el fenobarbital es responsable de más del 85% de la actividad anticonvulsivante total durante la administración continua de primidona. Por lo tanto, el tratamiento con primidona se puede controlar mediante concentraciones plasmáticas de fenobarbital. Los efectos adversos son similares a los documentados con fenobarbital. La actividad enzimática hepática es más frecuente y grave con primidona que con fenobarbital. Lo que puede explicarse que tanto la primidona intacta como su metabolito activo fenobarbital afectan al hígado. Como consecuencia, la primidona se asocia con una mayor frecuencia de hepatotoxicidad que la necrosis hepática fenobarbital, la fibrosis y cirrosis se han asociado con el uso crónico de primidona. Por lo tanto, los ensayos de enzimas hepáticas y pruebas de función deben realizarse cada 3 a 6 meses para controlar la toxicidad en perros. No debe usarse como un segundo medicamento alternativo en perros en los que la monoterapia con fenobarbital, imepitoína u otros medicamentos de primera línea fallaron. En perros epilépticos que no responden a la monoterapia con primidona, se ha agregado bromuro de potasio, pero con un éxito terapéutico limitado (Podell M., 2016).

- Zonisamida

La información sobre la eficacia clínica de la zonisamida en perros epilépticos es limitada. Como monoterapia para epilepsia idiopática canina reciben 5 -15 mg/kg vía oral cada 12 horas para alcanzar concentraciones séricas. De estos pacientes tienen una disminución del 50% en la frecuencia mensual de convulsiones con un seguimiento de 12 a 36 meses. Se metaboliza predominantemente por el hígado. La administración conjunta con fenobarbital aumenta el aclaramiento de zonisamida en aproximadamente un 50% y acorta la vida media de eliminación. La zonisamida no parece afectar su propio metabolismo o disposición de otros medicamentos porque no se ha demostrado que induzca o inhiba las isoenzimas hepáticas. Es un

inhibidor de la anhidrasa carbónica débil y por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administre simultáneamente con otros inhibidores de la anhidrasa carbónica. La concentración sérica debe controlarse 1-2 semanas después del inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis y cada vez que aumente la frecuencia de las convulsiones. Los efectos adversos informados de la zonisamida incluyen sedación, ataxia generalizada, vómitos e inapetencia. El tratamiento con zonisamida puede afectar la función tiroidea (Podell M., 2016). El tiempo de vida media en perros es de 15 horas aproximadamente aunque disminuye si se administra conjuntamente con otro fármaco (Dewey, 2006).

En casos de pacientes que experimentan convulsiones en racimo o estado epiléptico, a menudo son tratados con uno o ambos medicamentos a niveles terapéuticos. Se estima que 25-30% de los perros epilépticos serán refractarios a las dosis apropiadas de anticonvulsivos y se necesitan opciones adicionales. Una sola dosis administrada por vía rectal de zonisamida es bien tolerada y no produce ningún efecto adverso notable. Dado que la zonisamida administrada por vía rectal es disuelta en agua tiene una biodisponibilidad más baja en comparación con la administración oral, es probable que sea necesaria una dosis más alta para alcanzar niveles terapéuticos. La dosificación dos veces al día parece ser apropiada para esta ruta de administración. Se informa que existe retraso en la concentración máxima por lo que no sería un tratamiento adecuado para el estado epiléptico (Brewer B.M., 2015).

- Gabapentina

Es un aminoácido sintético análogo estructural GABA, aunque no se une a los receptores GABA. Estudios realizados en perros indican que la Gabapentina es efectiva para la reducción de la frecuencia de los ataques en un porcentaje de casos de alrededor del 50% (Platt S.R., 2006). El mecanismo de acción principal 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. Además, produce disminución del glutamato y actúa reduciendo la frecuencia de descarga de los canales de sodio dependientes de voltaje (Govendir M., 2005). La Gabapentina es útil en pacientes con convulsiones focales y refractarias a otros fármacos. Se absorbe bien desde el duodeno alcanzando niveles máximos en sangre en una hora después de la administración oral, la vida media de eliminación en perros es de 3 a 4 horas, lo que significa que podría ser difícil alcanzar niveles estables en perros incluso con administración de tres veces al día, la dosis necesaria para lograr algún efecto es de 30 a 60 mg/kg dividida de 3 a 4 veces al día (Rosas Martinez, 2016).

- Pregabalina

Es un análogo estructural GABA, similar a la gabapentina. Un estudio realizado en perros demostró que es efectivo para la reducción de los ataques en aproximadamente el 70% de los pacientes. No se une a proteínas ni sufre metabolismo hepático. El tiempo de vida es de 7 horas, mayor que el de la gabapentina, y en estudios experimentales parece que también presenta efectos antiepilépticos más potentes. La dosis sugerida en perros es de 3-4 mg/kg cada 8 horas. Los efectos adversos consisten principalmente en sedación y ataxia que afectan prácticamente a todos los perros tratados, aunque no son graves. Se recomienda iniciar el tratamiento a 2 mg/kg cada 8 horas e ir aumentando 1 mg/kg cada semana hasta la dosis final (Dewey C.W., 2009).

- Topiramato

No existen estudios que demuestren la eficacia de este fármaco, aunque aparentemente puede administrarse en perros de forma segura y puede que sea efectivo para el tratamiento de los ataques (Lujan, 2008). La dosis sugerida es de 2.5-5 mg/kg cada 8 horas (Platt S. R., 2008).

- Endocannabinoides

Es de las plantas más antiguas en la historia de la medicina. Se utilizó en diversas aplicaciones terapéuticas desde el dolor hasta la epilepsia, pero su efecto psicotrópico ha reducido su uso en la práctica médica reciente. Es un regulador clave de la comunicación sináptica en todo el sistema nervioso central. Su arquitectura molecular subyacente está altamente conservada en sinapsis desde la médula espinal hasta la neocorteza, y como señal de retroalimentación negativa, proporciona protección contra el exceso de actividad presináptica (Freund., 2008). El sistema endocannabinoide desempeña un papel central en la supresión de la excitabilidad neuronal patológica y en el control de la propagación de la actividad en una red epiléptica. La desregulación del sistema endocannabinoide esta relacionada con varias patologías, como la enfermedad de Alzheimer, Parkinson, daño cerebral isquémico y ataques epilépticos. Se liberan de las neuronas postsinápticas y sirven como moléculas de señalización retrograda que conduce a una transmisión sináptica disminuida y, por lo tanto, podría estar involucrada en el mantenimiento del umbral de la convulsión. El papel exacto de los endocannabinoides en la fisiopatología de epilepsia aún no está claro (Felix K. Gesell, 2013). Algunos sugieren que los compuesto cannabinoides son anticonvulsivos. Sin embargo, la seguridad, el potencial anticonvulsivo y el papel del sistema cannabinoide endógeno en la regulación de la actividad convulsiva no se ha probado aún. (Melisa J. Wallace, 2003). Se hacen

numerosas afirmaciones sobre la utilidad terapéutica del cannabis en las incautaciones humanas, pero persisten las preocupaciones sobre los riesgos. Un estudio de los efectos del extracto de cannabis en respuesta neurológicas y conductuales in vivo, se midieron en ratas y perros. Los efectos sobre la actividad convulsiva se midieron usando telemetría de electroencefalografía. El tratamiento prolongado con extracto de cannabis indujo convulsiones en ratas pero no en perros. Por lo tanto es importante que se realice una investigación de la fisiología comparativa del sistema entre especies para determinar la validez (Benjamin J. Whalley, 2018).

- Otros Tratamientos

Dieta cetogénica:

Un protocolo alto en grasas, bajo en carbohidratos y proteínas moderadas. Obliga a utilizar principalmente cuerpos cetónicos en lugar de glucosa para la energía celular, y esta terapia metabólica puede ser altamente efectiva como tratamiento de convulsiones, incluso aquellas que son refractarias. Para la salud y para las ideas terapéuticas, no se debe pasar por alto la importancia de los tratamientos dietéticos en perros con convulsiones. Los caninos son carnívoros principalmente, y aunque comerán una variedad de alimentos, evolucionaron para comer carne cruda como fuente principal de alimentos (Susan A. Masino, 2019). Por lo tanto, una dieta que consiste principalmente en carnes crudas ha tenido un éxito anecdótico basado en la teoría que las deficiencias dietéticas y los granos en productos comerciales pueden causar o desencadenar ataques epilépticos (Bradshaw, 2006). Esta dieta cetogénica se basa en los triglicéridos de cadena media (TCM), que mejoran el control de las convulsiones en la mayoría de los casos. Los TCM tienen un alto rendimiento cetogénico que puede mejorar el metabolismo cerebral produciendo una inhibición directa de la neurotransmisión excitadora (Volk H. A., 2019).

Intervenciones conductuales:

Es un área emergente de enfoque en el tratamiento complementario de pacientes con epilepsia resistente a medicamentos. Tienen el potencial no sólo de mejorar el control de las convulsiones si no también mejorar la calidad de vida. Aunque aún no está bien estudiado el tema en perros, el descubrimiento de terapias complementarias que reducen la frecuencia de las convulsiones con epilepsia canina mientras evitan efectos secundarios adicionales, es cada vez más común. Muchas de estas intervenciones conductuales tienen como objetivo el estrés. Se reconoce cada vez más que el estrés tiene un papel importante en la epilepsia, que incluye actuar como un factor de riesgo. Terapias de reducción del estrés, que incluyen: consistencia mejorada de las interacciones perro-dueño, cese de cualquier

dispositivo de entrenamiento y actividades específicas basadas en la relajación (Rowena M.A. Packer, 2019).

2.10 Tratamiento de urgencia del estado epiléptico

La actuación inicial ante un paciente en estado epiléptico o que está sufriendo múltiples ataques en pocas horas debe ir dirigida a:

- 1) Administrar tratamiento antiepiléptico para detener los ataques.
- 2) Diagnosticar y tratar alteraciones metabólicas y hemodinámicas que se hayan producido como consecuencia de los ataques.
- 3) Reducir la presión intracraneal.

Los 3 objetivos son urgentes y deben llevarse a cabo de forma simultánea. Además, si no se conoce la historia del paciente y no se ha realizado un diagnóstico previo de la causa de los ataques, será importante una anamnesis detallada. Si es el primer episodio de ataques, es especialmente importante intentar descartar o confirmar acceso a tóxicos (Zimmermann R., 2009).

- Benzodiacepinas

El diazepam es en la mayoría de los casos el fármaco de elección para el tratamiento del estado epiléptico en perros y gatos. Presenta la ventaja de que alcanza rápidamente concentraciones elevadas en encéfalo, aunque el efecto antiepiléptico dura sólo 15-20 minutos (Thomas, 2010). El diazepam se administra preferentemente vía intravenosa y si no es posible vía intrarectal. La vía intramuscular no se recomienda porque la absorción es menos predecible y la inyección es dolorosa. La dosis para administración intravenosa es de 0.5-1 mg/kg y se puede repetir hasta 3 veces. Si la vía utilizada es la rectal, la dosis es de 1-2 mg/kg, la concentración terapéutica se alcanza tras 10 minutos. Si los ataques recurrentes ocurren poco a poco después de la administración de bolos de diazepam, se recomienda realizar una infusión continua a 0.1-2 mg/kg cada hora, se prepara en solución salina o dextrosa 5% calculando la velocidad de fluidos que necesita el paciente. Si los ataques se controlan la dosis se reduce al 50% cada 4-6 horas con un mínimo de 2 reducciones antes de suspender la administración. Si no se consigue controlar los ataques, deben administrarse otros fármacos (Morales, 2018). Se ha descrito que la administración nasal de diazepam permite alcanzar concentraciones sanguíneas adecuadas del fármaco directamente en el interior de la nariz o bien mediante nebulizadores, y la dosis recomendada es de 0.5 mg/kg (Musulin S.E., 2011).

- Fenobarbital

Puede administrarse por vía intravenosa lenta o intramuscular, para pacientes que no están bajo tratamiento con fenobarbital puede administrarse una dosis de carga de 15mg/kg, esta dosis puede producir depresión cardiorrespiratoria y del estado mental. Una alternativa es administrar 3-6 mg/kg cada 15-30 minutos hasta que se consiga detener los ataques, un máximo de 24 mg/kg en 24 horas (Thomas, 2010).

- Fármacos anestésicos

El propofol presenta actividad antiepiléptica y puede administrarse mediante bolos de 1-4 mg/kg (dosis-efecto) o como infusión continua 0.1-0.6 mg/kg/min hasta 6 mg/kg/h. disminuye la actividad encefálica y la presión intracraneal. El efecto es rápido, se metaboliza rápidamente y produce menos hipotensión que los barbitúricos. El fenobarbital es efectivo en la mayoría de las ocasiones. Se administra preferentemente dosis-efecto, ya que existe una amplia variabilidad en la respuesta entre individuos. La ketamina se utiliza en humanos con estado epiléptico refractario y podría ser útil también en perros (Morales, 2018).

3. Conclusiones

La convulsión es un signo de una disfunción neurológica del cerebro. Es importante conocer que este padecimiento se puede presentar secundario a otras enfermedades como, distemper, tumores cerebrales, falla hepática o cardíaca diabetes, traumas. Asociada a desórdenes cerebrales expresados como eventos paroxísticos, que tienen presentación súbita y terminan espontáneamente. La epilepsia se asocia con las convulsiones, se interpreta como recurrencia de un evento convulsivo. Existen clasificaciones de convulsiones y de epilepsia de acuerdo con el sitio de origen, las áreas cerebrales afectadas o según la etiología. Las convulsiones generalizadas involucran los dos hemisferios cerebrales y se asocian a desórdenes metabólicos, intoxicaciones, deficiencias nutricionales y epilepsia verdadera. Por otro lado, las convulsiones focales o parciales existe una actividad neuronal anormal en una región de un hemisferio cerebral, dividiéndose en convulsiones parciales simples, complejas y complejas con generalización secundaria asociadas a infecciones, alteraciones metabólicas, traumáticas o neoplásicas. La clasificación de epilepsia dividiéndose en 4, Epilepsia idiopática, sintomática, criptogénica y reactiva. De lo anterior surge la importancia de hacer una buena exploración, anamnesis y examen neurológico para lograr identificar y tratar de reducir los ataques, con el propósito de mejorar la calidad de vida del paciente y del propietario. Se debe instaurar la mejor opción farmacológica, existen variedad de fármacos utilizados en medicina veterinaria, de los más comunes están el diazepam, fenobarbital y bromuro de potasio. El fenobarbital es el antiepiléptico más utilizado, de primera elección y de bajo costo. Actualmente ya hay otros medicamentos que se están utilizando en clínica veterinaria, como la primidona que es semejante al fenobarbital pero al parecer resulta ser más hepatotóxico. El levetiracetam utilizado en pacientes refractarios la mayoría de las veces, teniendo éxito en la disminución de la frecuencia de las convulsiones pero teniendo un período de vida media corto. La zonisamida, que ha demostrado ser efectiva en algunos casos pero pierde efectividad con el tiempo. Se incluye la información de los endocannabinoides pues hay quiénes lo aplican en clínica veterinaria para muchos fines entre ellos epilepsia canina, aunque el tema no esté bien estudiado por lo tanto se recomienda no administrarlos ya que la respuesta podría ser contraproducente. Finalmente hay casos en que, para controlar las convulsiones, se deberá recurrir a fármacos como propofol o barbitúricos para una sedación excesiva. Es esencial por parte del médico veterinario el conocimiento acerca de cómo hacer un buen diagnóstico y tener claras las opciones terapéuticas farmacológicas disponibles, considerando ventajas, efectos adversos y limitaciones, para poder brindar al propietario una variedad de posibilidades incluso sobre dietas y/o control del estrés. Existen casos refractarios en los que los pacientes no responden al tratamiento por lo que hay fármacos que se pueden utilizar como coadyuvantes pero hay casos en los que no responden a ningún fármaco, incluso a los de manejo de estatus epiléptico, en este punto ya es decisión del propietario si procede o no autorizar la eutanasia, para no seguir prolongando su sufrimiento.

Bibliografía

- Beasley D.M., & B. (2015). Disposition of extended release levetiracetam in normal healthy dogs after single oral dosing. *Journal of Veterinary Medicine*.
- Benjamin J. Whalley, H. L. (2018). Species-specific susceptibility to cannabis-induced convulsions. *British Journal of Pharmacology*, 1506-1523.
- Bradshaw, J. W. (2006). The evolutionary basis for the feeding behavior of domestic dogs (*Canis familiaris*) and cats (*Felis catus*). *PubMed*.
- Brewer B.M., C.-G. S. (2015). Pharmacokinetics of single-dose rectal zonisamide administration in normal dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*.
- Brunetto, D. G. (2009). Fisiopatología de las convulsiones en pequeños animales. *Vetpraxis*.
- Chris Rundfeldt, A. T. (2015). 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*.
- Clare Rusbridge, S. L. (2015). International Veterinary Epilepsy Task Force recommendations for a veterinary epilepsy-specific MRI protocol. *BMC Veterinary Research*.
- Cristina Font, A. L.-P. (2014). A.V.E.P.A. Obtenido de http://www.avepa.org/pdf/proceedings/NEUROLOGIA_PROCEEDINGS.2014.pdf
- Dewey C.W., C.-G. S. (2009). 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 Assoc*, 1442-1449.
- Dewey, C. W. (2006). Anticonvulsivant therapy in dogs and cats. *Elsevier*, 1107-1127.
- Egea, R. M. (2017). Convulsiones en perros y gatos. *Centro Veterinario* , 12-24.
- Felix K. Gesell, A. A. (2013). Alterations of endocannabinoids in cerebrospinal fluid of dogs with epileptic seizure disorder. *BMC Veterinary Research*.
- Freund., I. K. (2008). Endocannabinoid signaling as a synaptic circuit breaker in neurological disease. *Nature Medicine*.
- Gabriela Goiz-Márquez, S. C. (2008). Epilepsia en perros. *Medigraphic*, 43.
- Giral, Á. M. (2007). Estatus Epiléptico, fisiopatología y manejo clínico. *RECVET*, 7.
- Giulia Cagnotti, R. O. (18 de junio de 2018). *Pharmacokinetics of rectal levetiracetam as add-on treatment in dogs affected by cluster seizures or status epilepticus*. Obtenido de BMC Veterinary Research: <https://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12917-018-1522-0#Abs1>
- Govendir M., P. M. (2005). Improving seizure control in dogs with refractory epilepsy using gabapentin as an adjunctive agent. *Aust Vet J*, 602-608.

- Heidrum Potsschka, A. F. (28 de Agosto de 2015). International Veterinary Epilepsy task force consensus proposal: outcome of therapeutic interventions in canine and feline epilepsy. *BMC Veterinary Research*. Obtenido de BMC Veterinary Research.
- Jasmin Nebler, C. R. (2017). Clinical evaluation of a combination therapy of imepitoin with phenobarbital in dogs with refractory idiopathic epilepsy. *BMC Veterinary Research*.
- Luisa De Rasio, S. B. (2015). International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. *BMC Veterinary Research*.
- Lujan, F.-P. (2008). Idiopathic epilepsy and movement disorders: New Treatments. *Proceeding of The Southern European Veterinary Conference & Congreso Nacional de AVEPA*. Barcelona, España.
- Mario Charalambous, S. K. (21 de mayo de 2016). *Antiepileptic drugs' tolerability and safety – a systematic review and meta-analysis of adverse effects in dogs*. Obtenido de BMC Veterinary Research: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4875685/>
- Marios Charalambous, D. B. (2014). Treatment in canine epilepsy - a systematic review. *BMC Veterinary Research*.
- Masian, D. S. (2013). Epilepsia canina y felina . *AVEPA*, 7.
- Melisa J. Wallace, R. E. (2003). The endogenous cannabinoid system regulates seizure frequency and duration in a model of temporal lobe epilepsy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 129-137.
- Mette Berendt, R. G. (2015). International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Veterinary Research*.
- Morales, C. (2018). Neurología Canina y Felina. En C. Morales, *Neurología Canina y Felina* (págs. 455-482). Barcelona, España: Multimédica Ediciones Veterinarias.
- Muñana K.R., N.-O. J. (2015). Effect of chronic administration of phenobarbital, or bromide, on pharmacokinetics of levetiracetam in dogs with epilepsy. *Journal of Veterinary Medicine*.
- Musulin S.E., M. C. (2011). Diazepam pharmacokinetics after nasal drop and atomized nasal administration in dogs. *J Vet Pharmacol Ther*, 17-24.
- Pellegrino, F. (2015). Clasificación de la epilepsia y síndromes epilépticos: una tarea pendiente para la medicina veterinaria. *Anales de Veterinaria Murcia*, 17.
- Platt. (2009). *Seizures and epilepsy treatment options*. Sao Paolo, Brazil.: Proceedings of 34th World Small Animal Veterinary Congress.
- Platt S.R., A. V. (2006). Treatment with gabapentin of 11 dogs with idiopathic refractory epilepsy. *Vet Rec*, 881- 884.
- Platt, S. R. (2008). Options for refractory epilepsy. *Proceedings of the 33 World Small Animal Veterinary Congress*. Dublin, Ireland.

- Podell M., V. H. (22 de Febrero de 2016). Small Animal Consensus Statement on seizure Management in dogs. *Journal of Veterinary Medicine*. Obtenido de Journal of Veterinary Internal Medicine: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvim.13841>
- Raurell, X. (2013). Convulsiones y Estado epiléptico. *HVMolins*, 36.
- Robert S Fisher, C. A. (2014). Definición clínica práctica de la epilepsia. *ILAE*, 8.
- Rosas Martinez, A. P. (2016). Epilepsia en perros: Revisión de Tema. *CITECSA*, 18.
- Rowena M.A. Packer, S. L. (2019). Behavioral Interventions as an Adjunctive Treatment for Canine Epilepsy: A Missing Part or the Epilepsy Management Toolkit. *Frontiers in Veterinary Science*.
- Rowena MA Packer, G. N. (7 de Febrero de 2015). *Assessment into the usage of levetiracetam in canine epilepsy clinic*. Obtenido de BMC Veterinary Research: <https://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12917-015-0340-x>
- Rundfeldt C., G. A. (2014). Imepitoin as novel treatment option for canine idiopathic epilepsy: pharmacokinetics, distribution, and metabolism in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*.
- Sanders, S. (2015). Diagnosis . *Wiley Online Library*.
- Sofie F.M. Bhatti, L. D. (2015). International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe. *BMC Veterinary Research* .
- Soria Tobar, L. y. (2017). Uso de ketamina en estatus epiléptico refractario en un beagle. *RCCV Revista Complutense de Ciencias Veterinarias*, 6.
- Susan A. Masino, N. R.-K. (2019). Dietary intervention for canine epilepsy: Two case reports . *Epilepsia open* , 193-199.
- Susan Blades Golubovic, J. R. (2017). Status epilepticus in dogs and cats, part 1: etiopathogenesis, epidemiology and diagnosis. *Wiley Online Library*.
- Thomas, W. B. (2010). idiopathic epilepsy in dogs and cats. *Vet Clinics North Am Small Anim Pract*, 162-179.
- Velia-Isael Hulsmeyer, A. F. (2015). International veterinary epilepsy task force's current understanding of idiopathic epilepsy of genetic or suspected genetic origin in purebred dogs. *BMC Veterinary Research*.
- Volk, H. A. (2015). International Veterinary Epilepsy Task Force consensus reports on epilepsy definition, classification and terminology, affected dog breeds, diagnosis, treatment, outcome measures of therapeutic trials, neuroimaging and neuropathology in companion animals. *BMC Veterinary Research*.
- Volk, H. A. (2019). Cómo mejorar el manejo de la epilepsia y sus comorbilidades. *ARGOS*, 47-49.

- Yuji Hamamoto, D. H.-I. (2016). Retrospective epidemiological study of canine epilepsy in Japan using the International Veterinary Task Force classification 2015 (2003-2013): etiological distribution, risk factors, survival time and lifespan. *BMC Veterinary Research*.
- Zimmermann R., H. V.-,.-L. (2009). Status epilepticus and epileptic seizures in dogs. *J Vet Intern Med*.