/storage/emulated/0/.polaris_temp/image1.emf

**Epilepsia Idiopática Canina**

María Fernanda Vidal Velázquez

**MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

**TESIS**

PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

COMITAN DE DOMINGUEZ, CHIAPAS. MÉXICO a 22 de Mayo del 2021

**AUTORIZACION DE IMPRESIÓN**

**AGRADECIMIENTOS**

**DEDICATORIA**

**INDICE**

**RESUMEN**

La epilepsia idiopática (EI) canina es una enfermedad que puede afectar gravemente a la salud de los perros si no se controla. A su diagnóstico se llega por exclusión y requiere un tratamiento con pautas estrictas que el propietario del perro debe asumir, además de producir efectos secundarios. Existe una respuesta individual dependiente del paciente, por ello la elección del tratamiento debe ser específica para cada animal, destacando la importancia de hacer un seguimiento de esta, y vigilando los efectos secundarios que este tipo de medicación produce. Conocer la calidad de vida que tiene un animal con el e intentar sacar una conclusión objetiva tiene una gran relevancia para los propietarios de estos, de cara a tomar la decisión de seguir adelante con el tratamiento en su mascota. La severidad, la frecuencia y el tipo de crisis, los efectos adversos que la medicación puede causar en el perro y los cambios de comportamiento del animal son factores que pueden ayudarnos a evaluarla.

**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) o extra craneal (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.

[[1]](#footnote-1)

# Capítulo I

## 1.1 Planteamiento del problema

## 1.2 Preguntas de investigación

## Objetivos de la investigación

## Objetivo General

## Objetivos Específicos

## 1.4 Justificación

## 1.5 Hipótesis

## 1.6 Metodología de la investigación

**1.6.1 Marco de referencia**

**1.6.2 Materiales**

**1.6.2.1 Biológicos**

**1.6.2.2 Físicos**

**1.6.2.3 Químicos**

**1.6.2.4 De escritorio**

**1.6.3 Área de estudio**

**1.6.4 Población de estudio**

**1.6.5 Criterios de inclusión y exclusión**

**1.6.5.1 Criterios de inclusión**

**1.6.5.2 Criterios de exclusión**

**1.6.6 Diseño metodológico**

**1.6.7 Variables**

# 1.7 Cronograma

# Capitulo II Antecedentes

# Historia

# Capitulo III Marco teórico

**Cap. 1**

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

La epilepsia idiopática (EI) es la causa más frecuente de convulsiones en perros ya que es una patología neurológica de origen desconocido y es hereditario, sus principales síntomas son las convulsiones; sin embargó no debemos de confundirnos, ya que no todos los perros que sufren convulsiones tienen epilepsia idiopática. La epilepsia idiopática es la causa más frecuente de convulsiones en la especie canina (Fidalgo, Rejas, Ruiz y Ramos, 2003), su prevalencia se encuentra aproximadamente entre el 0,5% y el 5,7%, constituyéndose en la enfermedad neurológica crónica más frecuente en los perros (Ekenstedt, Patterson, Minor y Mickelson, 2011). La epilepsia idiopática puede aparecer entre los 6 meses y 6 años de edad y se considera también una enfermedad hereditaria. Ciertas razas tienen mayor predisposición a padecerla (como Cocker Spaniel, Beagles o Pastor Belga), por lo que aquellos perros diagnosticados con EI, no deben ser usados para la reproducción.

No existe un método diagnóstico específico por lo que se llega a él por exclusión, además las alternativas terapéuticas farmacológicas conllevan importantes efectos adversos y no surten efecto en todos los casos, si bien la mayoría de los perros responden favorablemente. La calidad de vida de los perros afecta directamente a la calidad de vida de los dueños, y aunque la frecuencia de las crisis es el indicador más crítico debe tenerse en cuenta otros aspectos físicos y psíquicos del perro. La epilepsia del perro es una enfermedad cerebral que en determinados casos se puede curar y en otros reducir de manera considerable la frecuencia de los ataques.

La epilepsia de un perro puede estar causada por diversos motivos, entre ellos los tumores cerebrales y enfermedades relacionadas con el anormal funcionamiento del tiroides. En estos casos, el animal puede sufrir convulsiones similares a los ataques epilépticos, pero una vez que el veterinario trata la causa que lo provoca, los síntomas desaparecen y por tanto el perro tiene cura. En el caso en que las convulsiones no tengan su origen en una patología determinada, como un tumor cerebral, el diagnóstico del can que convulsiona es otro: epilepsia idiopática. En este caso, la enfermedad es de carácter crónico. No tiene cura, pero con un tratamiento adecuado, la frecuencia de los ataques epilépticos se puede reducir de manera considerable. Esta enfermedad se produce debido a una descarga de energía en el cerebro, que provoca las convulsiones en el perro. En este caso, no se detectan anomalías en las pruebas médicas que pudieran ser el origen de los ataques. Se trata de perros sanos, pero que "pueden tener una herencia genética de antepasados epilépticos".

**PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN**

La epilepsia idiopática o convulsiones puede ser una de las manifestaciones más estresantes y difíciles de los trastornos neurológicos a la que tiene que enfrentarse un Médico Veterinario o los dueños de nuestros pacientes, haciéndonos surgir una base de preguntas que den a entender esta enfermedad, las más comunes y que debemos tener en cuenta son las siguientes:

1. ¿Qué es la epilepsia y cómo se origina?
2. ¿Cuántos años puede vivir un perro con epilepsia?
3. ¿Cuáles son los síntomas que presenta un perro con epilepsia?
4. ¿Se puede curar la Epilepsia idiopática?
5. ¿Qué secuelas deja la epilepsia idiopática?
6. ¿A qué edad se presenta la epilepsia idiopática?
7. ¿La epilepsia idiopática es hereditaria?
8. ¿Cuánto tiempo tardan las convulsiones epilépticas?
9. ¿Qué razas de perros son más susceptibles a este padecimiento?
10. ¿Qué tengo que hacer cuando se me presente un paciente con epilepsia idiopática?

**Objetivos:**

**O*bjetivo general***

Se basa en intentar nuevos tratamientos y procedimientos que nos ayude a bajar el porcentaje de enfermedades epilépticas idiopáticas pretendiendo disminuir el número de gravedad de los ataques y los ataques postictales de esta misma. Teniendo un estatus libre de ataques, ya sea minimizándolos o disminuyendo la gravedad de cada ataque la terapia anti epiléptica se basa en la causa subyacente, la frecuencia y tipo de ataques y los efectos postictales, y la maximización de la calidad de vida de nuestro paciente, Una vez instaurada una terapia, se deben realizar mediciones periódicas de la cantidad de fármaco presente en sangre y determinar así si la cantidad de medicación es la correcta.

***Objetivo específico***

* Realizar una serie de estudios con distintos pacientes que tienen epilepsia idiopática en Chiapas.
* Visitar cada uno de los hospitales veterinarios de Chiapas que estén equipados para poder atender a pacientes con Epilepsia Idiopática y observando que tipo de terapias utilizan.
* Analizar qué causas son más frecuentes en la epilepsia idiopática en Chiapas.
* Identificar los tipos de terapias antiepilépticas que son utilizadas en cada caso.
* Analizar la calidad de vida de los pacientes con epilepsia idiopática canina después de las terapias antiepilépticas y las secuelas que esta deja.

**JUSTIFICACIÓN:**

Para nosotros como médicos veterinarios nos enfrentamos frecuentemente a este tipo de casos, con la necesidad de prescribir anticonvulsivos e intentando dar una esperanza de vida más larga a nuestros pacientes con esta enfermedad. En lo personal escogí este tema porque he llegado a conocer este tipo de casos y me gustaría poder encontrar el tratamiento ideal para las convulsiones como el uso de las terapias antiepilépticas y dando una mejor calidad de vida para nuestros pacientes.

Teniendo en cuenta que esta enfermedad es crónica, y que no tiene cura, yo quiero dar a conocer otras alternativas de tratamientos y terapias que nos ayude a estabilizar a nuestro paciente y no sea tan difícil para él y sus dueños, por eso quiero que sea un tema relevante para las personas que tienen mascotas en casa o los médicos que se les pueda presentar este tipo de casos, porque cualquiera puede estar predispuesto a esta enfermedad, ya sea por un traumatismo, por parásitos o hereditario que son las causas más comunes en la que pueden llegar la epilepsia idiopática o las convulsiones.

**Hipótesis:**

Buscar nuevos tratamientos con terapias antiepilépticas, ayudando a mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes con epilepsia idiopática y dándoles más tiempo de vida. Con esta investigación se espera ofrecer al médico veterinario una guía mediante la cual pueda diagnosticar y tratar mejor los casos de epilepsia idiopática. De la misma manera, una herramienta de difusión para los dueños de caninos que sufren este padecimiento para conocer mejor qué calidad de vida se puede esperar dar a sus mascotas.

**Metodología:**

Se ha querido hacer una descripción clara de esta enfermedad y su tratamiento, ya que es necesario conocerla para entender su repercusión sobre la calidad de vida de los animales. Una vez terminado este apartado, el trabajo se centra en los distintos factores que entran en juego en la calidad de vida de los perros y la forma de poder evaluarlo, para entrar más a detalle daré a conocer algunos de los casos con los que me he topado:

1. Paciente canino de raza Husky Siberiano de 8 meses de edad, tuvo un traumatismo craneoencefálico al caer del segundo piso, ingresa con dolores fuertes en ambas extremidades, paciente en estado crítico, no presentaba ningún signo del traumatismo hasta las siguientes 12 horas, cuando el paciente comenzó con epilepsia por el traumatismo que tuvo, se le avisan a los dueños para valorar el caso y ellos autorizan la eutanasia.
2. Paciente canino de raza chihuahueño de 5 años de edad, tuvo un traumatismo craneoencefálico, ingresa ya con convulsiones persistentes en estado crítico, dueños autorizan eutanasia.
3. Paciente canino de raza San Bernardo de 4 años de edad, tuvo una fuerte parasitosis que llego al cerebro e ingresa con convulsiones persistente en estado crítico, muere al segundo día de hospitalización, dueños querían luchar por su vida hasta el final. No autorizaron eutanasia.

Como estos existen muchos casos más, con muchas más causas que conllevan a la epilepsia, por eso no se puede llevar un conteo como tal ya que siempre se va a manifestar de distinta manera, aunque ya sabemos que esta enfermedad es muy común en perros y siempre los medicamentos serán diferentes y por eso debemos de conocer muy bien todas las causas que conllevan a la epilepsia para poder dar una terapia antiepiléptica correcta.

**EPIDEMIOLOGIA**

Es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes en la práctica clínica en humanos, afecta aproximadamente 1 a 2% de la población mundial (Purves et al., 2004; Ren, 2009) y se ha estimado que 2 a 4 millones de personas en Estados Unidos aproximadamente 1 de 50 niños y 1 de 100 adultos son afectadas (Steven, 2001). Se estima que la incidencia de epilepsia en perros referida por hospitales de enseñanza es igual a la de humanos 1 a 2%. La prevalencia de la enfermedad en los perros es difícil de establecer por problemas con el diagnóstico y reporte de solo algunos animales con criterios específicos para epilepsia idiopática (Bunch, 1983). Sin embargo según publicaciones se estima un rango de 0.5 y 4.1% siendo los machos más afectados (Bielfeltet al, 1971; Falco et al, 1974; Wallace, 1975; Cunningham y Farnbach, 1988; Lane y Bunch, 1990). En perros es la causa más común de convulsiones recurrentes generalizadas (Jaggy y Bernardini, 1998; Jaggy et al., 1998; Croft, 1965). Ya que el 14% de los perros que acuden a consulta presentan convulsiones como signo neurológico (Palmer, 1972) y de este porcentaje el 80% es reconocido como epilepsia idiopática (Schwartz y Porsche, 1994). Una predisposición familiar a la epilepsia idiopática ha sido descrita, y es basada en la alta incidencia de la enfermedad en razas específicas (Van velden, 1968; Martinek y Horak, 1970; Bielfelt et al., 1971; Falco et al., 1974; Wallace, 1975; Cunningham y Farnbach, 1988). 25 a 30 razas de perros (de aproximadamente 150 razas reconocidas por el American Kennel Club) se informó presentaron una alta prevalencia de convulsiones. Estos incluyen algunas razas populares (por ejemplo, Beagle, Cocker Spaniel, Pastor Alemán, Golden Retriever, Labrador Retriever y Poodle), así como de las menos comunes (por ejemplo, Bernés de la montaña, Keeshonds y San Bernardo) (Shell, 1993a; Kathmann et al, 1999).

**ANATOMÍA CEREBROCORTICAL NORMAL Y CONECTIVIDAD**

Disfunción cerebrocortical es la causa primaria de la epileptogénesis en animales. El conocimiento de la anatomía normal de la corteza cerebral y la citoarquitectura es fundamental para la comprensión de la epilepsia. La función normal del sistema nervioso central (SNC) se basa en la iniciación y la transmisión de impulsos excitatorios de una región a otra, la mayoría de las neuronas en el cerebro son excitatorias y utilizan el glutamato como su neurotransmisor excitatorio. En la corteza cerebral, las principales neuronas glutamaérgicas son neuronas piramidales, por la forma más o menos piramidal de sus cuerpos celulares figura 1 (March, 1998)

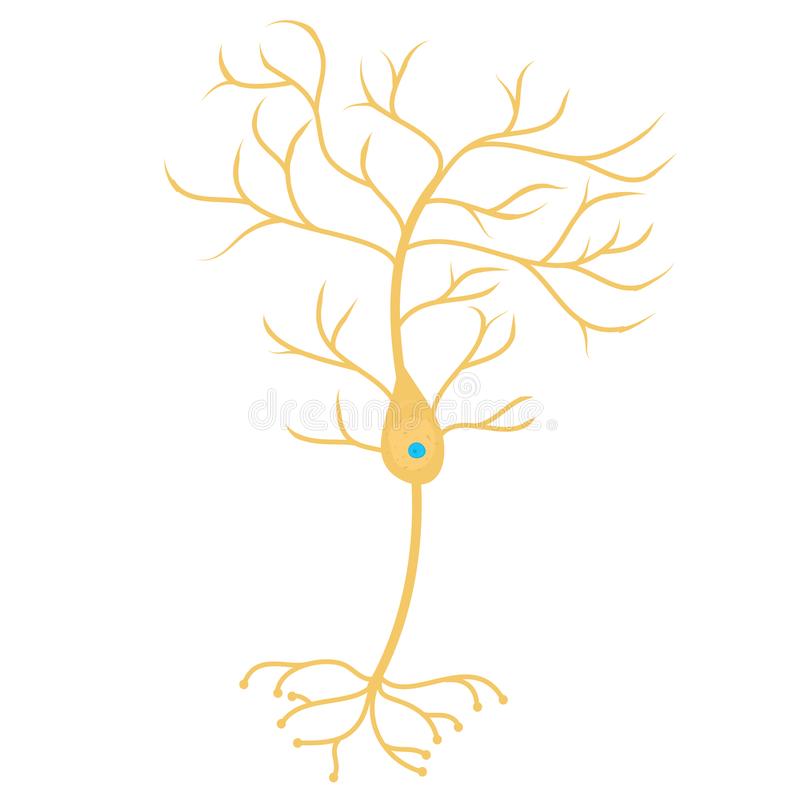


Ilustración de una neurona piramidal . Tomado de (March, 1998)

**Fisiopatología Básica De La Excitabilidad Neuronal** Las convulsiones son el resultado final de un estado de mayor excitabilidad neuronal y de sincronización. La función normal del cerebro es mantener una excitabilidad integral intrínseca de los conjuntos neuronales. Pequeños cambios en la excitabilidad neuronal del circuito debido al aumento de excitabilidad inherente, el aumento de la excitación recurrente o la inhibición recurrente deficiente puede ser todo lo que se requiere para que se produzca la actividad epileptiforme. En otras palabras, un ligero aumento o reducción de la función cerebrocortical normal podría inducir una convulsión (Meldrum, 1994). Por esta razón, el conocimiento de las propiedades neuronales normales es la clave para la comprensión de la epileptogénesis. La neurona está polarizada en estado de reposo, el interior de la célula debe ser más negativo que el exterior. Este potencial de membrana en reposo de aproximadamente-70milivoltios se mantiene por una permeabilidad selectiva de la membrana plasmática a ciertos iones, la retención de más aniones orgánicos en el interior de la célula que en su parte exterior, y por la bomba de sodio-potasio dependiente de energía. La bomba de sodio potasio expulsa fuera de la célula sodio e introduce potasio en una relación de 3:2. El potencial transmembrana es requerido para mantener un nivel alto de potasio intracelular y bajo extracelular. En reposo, la membrana celular es muy permeable al potasio y muy poco permeable al sodio y otros cationes (Heinemann y Eder, 1998). Al cambiar la permeabilidad de la célula por el sodio o el calcio el resultado es flujo de cargas positivas y un estado de despolarización. Una onda de despolarización se propaga posteriormente a otras partes de la célula en forma de un potencial postsináptico excitatorio o potencial de acción (Heinemann y Eder, 1998; Kimura, 1989). Si la membrana plasmática se hace permeable selectivamente al anión cloruro, la célula se hiperpolariza debido al flujo de una carga negativa, y el potencial postsináptico inhibitorio es generado. Se logra el mismo estado de hiperpolarización si se activan los canales de salida de potasio (pérdida intracelular de cargas positivas), sin embargo, en circunstancias normales, la activación de este flujo se retrasa con respecto a la activación de las corrientes de cloruro. Muchos de los canales iónicos en las membranas plasmáticas neuronales actúan con un ligando dependiente de voltaje. Los neurotransmisores liberados presinápticamente activan los canales iónicos por ligandos postsinápticos mientras que los cambios en la polarización de la membrana activan una variedad de canales iónicos dependientes de voltaje. Otros canales pueden ser inhibidos por cambios en los niveles de calcio intracelular. La distribución de los tipos de canales varía según la región de la neurona. Por ejemplo, las regiones postsinápticas de las espinas dendríticas pueden contener canales de iones que se inhiben por ligandos para glutamato o ácido gama-aminobutírico (GABA) o por cambios de voltaje. Los canales de sodio cerrados por el glutamato incluyen el kainato (KA) y ácido propiónico alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol (AMPA) y subtipos de canales N-metil-Daspartato (NMDA) (Heinemann y Eder, 1998). Los receptores (NMDA), median el flujo de los canales de sodio y calcio y son también activados por el glutamato. En general, los canales de NMDA son activados por un umbral más alto que los canales que no pertenecen a este grupo, lo cual contribuye a los componentes posteriores del potencial postsináptico (Kandel y Schwartz, 1991). Un importante canal de calcio dependiente de voltaje también existe en la estructura dendrítica y se activa cuando la despolarización parcial celular se lleva a cabo. La entrada de calcio a través d e estos canales da como resultado un aumento en la despolarización celular dentro de los procesos dendríticos (Conners, 1998). Los receptores GABAA postsinápticos cierran los canales de cloruro en la región del soma celular y ejes dendríticos. El GABA es el principal neurotransmisor inhibidor del cerebro y sus acciones resultan en la generación de un potencial de acción inhibitorio postsináptico. Los receptores de GABAB postsinápticos son una puerta hacia el exterior de los canales de potasio en las dendritas. Los canales de potasio y calcio dependientes de voltaje también se encuentran localizados en los procesos dendríticos y axonales. La suma espacial y temporal del potencial excitatorio post sináptico en la zona dendrítica de una neurona puede despolarizar la célula o el "umbral" y conducir a la generación de un potencial de acción en la región inicial. Aquí, la membrana es rica en canales de sodio dependientes de voltaje sensibles a diferentes niveles de despolarización. El flujo de sodio genera un potencial de acción que se propaga a lo largo del axón y, finalmente, llega al axón terminal o sitio presináptico. Los canales de calcio dependientes de voltaje que aquí participan en la liberación de neurotransmisores. Si la neurona es de tipo glutamaérgico, el glutamato es liberado, atravesando la hendidura sináptica, y activa los receptores de glutamato a nivel postsináptico. La recaptación de glutamato se lleva a cabo por los astrocitos residentes y por los mecanismos presinápticos.

**Clasificación De La Epilepsia**

La clasificación de la epilepsia está basada en su etiología. Incluye tres categorías: epilepsia sintomática, epilepsia reactiva y probable epilepsia idiopática (anteriormente conocida como criptogénica lo que significa oculto) (March et al, 1998; Pellegrino, 2003a). La epilepsia sintomática ocurre como consecuencia de un daño estructural identificado del sistema nervioso central (trauma cerebral, hidrocefalia, encefalitis, neoplasias). En las personas una causa común es cambios en la micro estructura de la corteza cerebral por ejemplo trastornos de la migración. La reactiva es consecuencia de un daño metabólico o tóxico. Cuando se sospecha de epilepsia sintomática o reactiva pero no se identifica la causa se denomina criptogénica (March et al, 1998). El término epilepsia idiopática se refiere a la epilepsia de causa desconocida y en donde se ha descartado un problema metabólico, tóxico y sin daño estructural o patología cerebral identificable. En seres humanos se asocia a un componente genético. Los animales que sufren de epilepsia idiopática aparecen clínica y neurológicamente normales durante el período interictal (Raymond et al, 1995).

Clasificación de las convulsiones Las manifestaciones clínicas de crisis epilépticas se relacionan directamente con la cantidad y distribución anormal de la actividad eléctrica en el cerebro. Las crisis epilépticas pueden ser clasificadas como convulsiones focales (anteriormente conocido como convulsiones parciales), convulsiones focales con generalización secundaria y crisis generalizadas primarias ó tónico-clónicas. En las convulsiones focales, se plantea una actividad eléctrica anormal en un grupo de neuronas localizadas en un área específica del cerebro (un foco epiléptico), y los signos clínicos reflejan las funciones del área involucrada (Berendt et al, 2004). Cuando la conciencia no se halla alterada se conoce como focal simple y cuando está alterada como focal compleja. Este tipo de convulsiones debe alertar al clínico a buscar la etiología (tumores, malformaciones congénitas o encefalitis focal), ya que es muy probable que se encuentren asociadas con un daño cerebral estructural (Bagley, 2005). Una característica importante es que rara vez muestran un aura o pródromos antes de presentarse (Shell, 1993a).También pueden presentarse como una forma abortiva de una convulsión tónico clónica generalizada después el tratamiento con fármacos antiepilépticos en el caso de epilepsia idiopática (Knowles, 1998). En las convulsiones tónico-clónicas o generalizadas primarias, hay un estallido repentino de actividad eléctrica anormal en los dos hemisferios cerebrales. En donde el paciente pierde la conciencia de manera repentina, con presencia de opistotónos y manifestaciones de convulsiones generalizadas. Una crisis epiléptica se puede dividir en dos fases: el ictus (actividad convulsiva) y la fase postictal (restablecimiento de la función normal cerebral). La fase ictal puede consistir en

convulsión generalizada, convulsión focal, o una convulsión focal con generalización secundaria (Berendt, 2007). Esta fase es el acontecimiento real de la convulsión que, si es generalizada, existe pérdida de la conciencia, actividad tónico-clónica (contracción muscular persistente con períodos de contracción muscular/relajación alterna), y otros eventos motores involuntarios (Podell, 1996; De Lahunta et al, 2009; MacNamara, 1994) como movimientos de remo y nado (automatismos) también se pueden ver, pero por lo general sigue la fase clónica. La fase ictal tiene una duración aproximada de 30 a 90 segundos en la mayoría de los casos. La fase postictal es el período que ocurre inmediatamente después de una convulsión. La duración de la fase postictal varía de minutos a días y puede no tener ninguna relación con la gravedad y duración del episodio. Los animales comúnmente manifiestan agotamiento físico, inactividad, inquietud, desorientación, apetito o sed excesiva. También puede ocurrir ataxia, déficit propioceptivo, demencia, pérdida transitoria de la respuesta al reflejo de amenaza e incluso ceguera

transitoria que puede durar horas a días para volver a la normalidad (Podell, 1996; MacNamara, 1994). Si se presentan señales asimétricas persistentes como: marcha circular, hemiparesia, ceguera unilateral, alteraciones sensitivas faciales unilaterales, disminución de la propiocepción consciente en un lado del cuerpo a menudo indican una lesión estructural

(De Lahunta et al, 2009). En algunos casos, el ictus puede ser precedido por una fase pródromica que se conoce como

aura ó período preictal; este puede tener una duración variable de horas a días. En seres humanos se han observado cambios de comportamiento como ansiedad, e irritabilidad. En los perros el signo prodrómico que comúnmente se observa es inquietud la cual puede durar de horas a días (Berendt, 2007). También podemos observar que el animal muestra hiperexcitabilidad, lamido excesivo, salivación, recurre a ocultarse o por el contrario

presentan búsqueda de atención. Las fases prodrómicas son consideradas tradicionalmente como un fenómeno pre-ictal ó aura ya que por medio de electroencefalografía (EEG) la actividad cerebral no se puede registrar y esta es anormal.

**Características clínicas de la epilepsia idiopática**

La mayoría de los perros con epilepsia idiopática sufren su primer convulsión entre 1 y 5 años de edad, aunque en ocasiones las convulsiones pueden ocurrir antes de los 6 meses o a los 10 años de edad, y comúnmente se observan convulsiones tónico-clónicas (Podell et al, 1995; Heynold et al, 1997; Jaggy y Bernardini, 1998)

Cualquier raza, incluyendo perros mestizos puede verse afectados. Basado en estudios genéticos la epilepsia idiopática afecta a un gran número de razas como: Beagle, Belga de Tervuren, Keeshond, Dachshund, British alsaciano, Labrador retriever, Golden Retriever, Pastor de Shetland, Setter irlandés, Vizsla, Bernés de la montaña y Cocker Springer Spaniel. Existen factores genéticos en otras razas predispuestas a la epilepsia sin embargo no existen estudios genéticos publicados (Patterson et al, 2005; Cunningham y Farnbach, 1988; Kathmann et al, 1999).

En el pasado, las crisis tónico-clónicas generalizadas fueron consideradas el tipo de convulsión más común en perros con epilepsia idiopática, algunos autores incluso informaron convulsiones focales de inicio de aparición inconstante con un diagnóstico de la epilepsia idiopática. Sin embargo, observaciones recientes revelan claramente que los perros con epilepsia idiopática pueden tener una variedad de crisis focales de inicio,

incluyendo convulsiones con generalización secundaria, y algunos individuos pueden tener más de un tipo de convulsión (Jaggy y Bernardini, 1998; Paterson et al, 2003) La frecuencia de las crisis varían enormemente, desde varios al día a uno por año (Podell et al, 1995; Heynold et al, 1997). Las convulsiones son más comunes durante el reposo y el sueño (Pakozdy et al, 2008) y rara vez cuando el paciente está activo (Jaggy y Bernardini,

1998; Center, 1986). El aura o la fase preictal es difícil de caracterizar en los perros (Thomas, 2000). Muchos propietarios se percatan de un comportamiento extraño antes de una convulsión y pueden esconderse, presentar agitación y vómitos, puede durar algunos segundos hasta un promedio de 3 a 12 horas (Heynold et al, 1997). Los signos clínicos ordinarios incluyen ansiedad seguida de miedo, micción, búsqueda del dueño, ladridos sin control (Holliday et al, 1970; Jaggy y Bernardini, 1998), salivación, mirada fija, temblores y vómitos (Heynold et al, 1997). Algunas razas en especial el Pastor Alemán, Setter Irlandés, y San Bernardo, tienen frecuentemente convulsiones continuas y luego un período posictal con depresión; se ha mencionado que en estas razas puede ser difícil controlar el padecimiento con medicación (Heynold et al, 1997; Jaggy y Bernardini, 1998). De la misma manera las razas grandes frecuentemente presentan convulsiones en racimo o status epiléptico, una condición que puede ser difícil de controlar (Knowles, 1998). Cabe mencionar que ya se

conoce el genoma de la raza bóxer y hay informes de una mutación en epilepsia canina en el gen Epm2b que causa epilepsia fatal (Lohi et al, 2005). Las convulsiones ocurren

generalmente en ambos sexos con la misma frecuencia; sin embargo, los machos parecen ser afectados con mayor frecuencia en EI (Heynold et al 1997) y especialmente en el Labrador Retriever. Algunos estudios indican que la relación entre machos y hembras es de 3.5:1 y hasta 5:1.8 (Knowles, 1998; Bollinger-Schmitz y Kline, 2000). Aunque la mayoría convulsiones parecen ocurrir de forma espontánea, se pueden precipitar por una variedad de factores. En pacientes humanos, la privación del sueño, el estrés emocional, la menstruación, medicamentos y enfermedades concurrentes son desencadenantes (Haut et al, 2007). Factores similares precipitan las convulsiones en

algunos animales. Las convulsiones reflejas son las convulsiones que pueden ser provocadas por estímulos o eventos específicos. El desencadenante común en las personas es el reflejo de luz, producido por un televisor. Otros pueden ser la inmersión en agua

caliente, la lectura y ciertos sonidos. El disparador es específico y la latencia entre el factor desencadenante y la convulsión es corto (segundos o minutos) (Zifkin y Andermann, 1987). Thomas, 2010 ha evaluado varios perros que sufrieron convulsiones asociado con sonidos como el motor de la cortadora de césped, paseos en automóvil o visitas al médico veterinario. La epilepsia idiopática es poco común en gatos, en comparación con los perros, por lo que

tenemos menos datos para la epilepsia felina. En los gatos no se ha documentado una base genética ó etiológica y por lo general se cree que sea sintomática, en comparación con los perros. Sin embargo, la epilepsia idiopática también se presenta en los gatos. En un estudio, la mayoría de los gatos con epilepsia idiopática tuvieron su primer ataque entre 1 y 5 años de edad (Schriefl et al, 2008).

**Cap. 2**

A la fecha no existe cura ni tratamiento preventivo ni tratamiento ideal para la epilepsia, pero es necesario controlar las convulsiones para evitar los cambios plásticos permanentes ya descritos. El tratamiento reduce los signos clínicos de la enfermedad, pero no cura la causa. Comúnmente el tratamiento consiste en farmacoterapia pero no todos los tratamientos permiten un control absoluto de las convulsiones.

El objetivo ideal del tratamiento es restaurar una vida normal para el perro y para su propietario mediante un control completo de las convulsiones, para minimizar los efectos adversos. En ocasiones no es posible la eliminación completa de las crisis convulsivas, pero al menos se debe lograr reducir su frecuencia, severidad y duración al punto que sean aceptables para el dueño, sin incrementar en demasía los efectos indeseables de los fármacos antiepilépticos, ya que éstos pueden ser factor limitante. Se dice que la mayoría de los autores consideran que una convulsión aislada cada seis u ocho semanas es aceptable y que el control de las convulsiones es un aumento del 100% en la duración del periodo interictal (50% de disminución en la frecuencia de las convulsiones sin efectos adversos de los fármacos).

Las terapias farmacológicas que inhiben las convulsiones de manera exitosa están basadas en dos estrategias generales. Una incrementa la función de sinapsis inhibitorias que utilizan GABA como neurotransmisor; otra limita la despolarización neuronal actuando sobre canales de Na dependientes de voltaje con la finalidad de estabilizar las membranas neuronales y disminuir los potenciales de acción asociados con las convulsiones clínicas.

Para los casos en que los animales presentan un "aura" y el dueño la puede identificar, es muy útil focalizar su atención en alguna actividad determinada, como ofreciéndoles comida, mostrándoles su correa de paseo, incitándolos al juego, o cualquier actividad que atraiga con fuerza su atención como forma de evitar la sincronización de la descarga epileptogénica y su posterior generalización, se dice que da excelentes resultados en buen porcentaje de los casos.  Contrario a lo que se indica en medicina humana, en la que se instaura rápidamente un esquema terapéutico anticonvulsivo a la primera crisis, en perros la decisión de iniciar una terapia farmacológica anticonvulsiva, según Pellegrino y Thomas, debe basarse en la frecuencia y gravedad de las convulsiones, en las características del EEG interictal, la preocupación del propietario. Algunos autores recomiendan no medicar a un animal que presente crisis epiléptica única u ocasional, convulsiones aisladas separadas por periodos largos o convulsiones provocadas. En contraparte, Knowles recomienda, desde un punto de vista práctico y para evaluar la eficacia del tratamiento, que la terapia anticonvulsiva se inicie después de la segunda convulsión aislada, si el intervalo entre convulsiones es menor de seis a ocho semanas. Sin embargo, si se toman en cuenta los fenómenos de *kindling y*la formación de "focos espejo", se debe considerar la terapia anticonvulsiva después de la primera o segunda convulsión. La terapia anticonvulsiva está indicada lo más pronto posible en animales con EI o criptogénica, en pacientes con *status epilepticus,*convulsiones múltiples que ocurran en un periodo corto (24 a 72 horas) o en el caso de que exista un problema progresivo subyacente responsable de las convulsiones. Además, se recomienda el tratamiento oportuno en perros de razas grandes con EI, ya que las convulsiones que presentan suelen ser difíciles de controlar y aunque algunos autores mencionan que no hay información acerca del riesgo de recurrencia de convulsiones ni estudios que muestren que el tratamiento temprano tiene efectos favorables en el proceso epileptogénico, o si altera el pronóstico, hay un estudio que sugiere que los perros tratados de manera oportuna durante el curso de EI tienen, a largo plazo, mejor control de las convulsiones, comparados con perros que presentan muchas convulsiones antes de iniciar el tratamiento. Las crisis resultantes de problemas cerebrales estructurales requieren terapia adicional según la causa. Si el origen de la crisis es extracraneano, debe adecuarse el uso de los anticonvulsivos, según el caso, poniendo énfasis en la terapia de la causa primaria de la convulsión.

La educación del cliente es respecto del conocimiento de sus animales casi tan importante como el diagnóstico, porque el éxito del tratamiento depende más del propietario que de cualquier otra variable. El propietario debe enterarse que la EI es un problema de salud crónico y que su curso y pronóstico son difíciles de predecir. Por tanto, un punto clave para el tratamiento consiste en que se explique al propietario que quizá el perro siga sufriendo convulsiones aun con medicación antiepiléptica, además de explicarle las ventajas y desventajas del tratamiento prescrito, la dosis y efectos adversos. El propietario debe entender el compromiso económico, emocional y de tiempo que requiere el tratamiento, ya que si no se compromete por completo al tratamiento prescrito, es poco probable que se logren resultados favorables, pues aplicar el medicamento irregularmente equivale a no aplicarlo. También es importante que sepa que en caso de que se salte una dosis, ésta debe administrarse tan pronto se percate de la omisión y la siguiente dosis se dará en el momento en que le corresponda. El propietario debe tener una reserva de medicamento, ya que suspender la administración de anticonvulsivos de manera súbita puede precipitar la aparición de convulsiones severas. Para reducir la subjetividad de la evaluación de eficacia, el propietario debe tener un control con el tiempo, fecha y características de cada episodio y de la aparición de efectos adversos, en caso de que ocurran. Deben programarse seguimientos para medir concentraciones séricas de los fármacos antiepilépticos, hemograma, bioquímica sanguínea, evaluación de función hepática para ajustar la dosis si hay cambio en peso corporal, diarreas que reduzcan la biodisponibilidad; además de que los seguimientos sean útiles para resolver cualquier duda que tenga el propietario del animal.

El clínico debe informar al dueño que la terapia anticonvulsiva probablemente reduzca la frecuencia y gravedad de las convulsiones, pero en 20% a 30% de los casos las crisis no pueden ser controladas en forma adecuada y los perros pueden morir por complicaciones como consecuencia de las convulsiones recurrentes. Puede ser útil mencionar que una situación parecida ocurre en humanos, en los que los fármacos antiepilépticos inhiben convulsiones sólo entre 60% y 70% de los pacientes.

Idealmente se prefiere utilizar un solo fármaco anitepiléptico para reducir las posibles interacciones farmacológicas y efectos adversos. Empero, las combinaciones de fármacos antiepilépticos permiten controlar de 10% a 15% más de pacientes. Es importante destacar que muchos anticonvulsivos utilizados en humanos no se emplean en animales debido a que tienen muy rápida depuración, a que son potencialmente hepatotóxicos, y a menudo se ha identificado el desarrollo de tolerancia. Por ejemplo, además del costo de la gabapentina, su corta vida media de eliminación en perros limita que se realicen estudios más profundos sobre su eficacia anticonvulsiva. No obstante, es posible subsanar la rápida depuración con preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida.

Cuando se tiene éxito limitado con un fármaco, se recurre a la combinación de fármacos, pero de cualquier manera no debe abandonarse el tratamiento inicial, ya que los fármacos antiepilépticos poseen un efecto antiepileptógeno y neuroprotector que aumenta la resistencia a la apoptosis a la que llevan las crisis cerebrales por diversos mecanismos. En otras palabras, el daño que las convulsiones provocan en presencia de un fármaco antiepiléptico será menor si los pacientes se encuentran medicados, esto último evita el deterioro neuronal progresivo.

Los fármacos anticonvulsivos pueden clasificarse de acuerdo con su mecanismo de acción en tres categorías: *a)*reforzamiento de procesos inhibitorios que facilitan la acción del ácido gamaaminobutírico (GABA); *b)*reducción de la transmisión excitatoria; *c)*modulación de la conducción catiónica de la membrana plasmática, que inhibe la conductancia de sodio e impide la despolarización de la membrana presináptica y la liberación de glutamato.

*Fenobarbital*

El fenobarbital es considerado como el fármaco de primera elección en perros. Los informes clínicos indican que puede calificarse como exitosa la terapia con fenobarbital sólo en 60%–80% de los perros epilépticos si se mantienen las concentraciones séricas óptimas. Según Lord y Podell, muchos propietarios están dispuestos a mantener a sus perros con terapia con fenobarbital durante periodos prolongados y refieren que los animales todavía tienen buena calidad de vida.

Entre las desventajas del fenobarbital destaca su efecto sedante–hipnótico y el potencial para causar daño hepático. El tratamiento debe iniciarse a 2.2 mg/kg bid o tid8 o 2.5 mg/kg bid; se menciona que la dosis lenta de inducción en perros es de 2–4 mg/ kg, pero puede ser necesario incrementar las dosis subsecuentes al pasar algunas semanas o meses debido a la inducción microsomal hepática del citocromo P–450 que favorece la biotransformación del principio activo y reduce las concentraciones séricas por debajo del nivel terapéutico, que puede medirse desde la segunda semana. El fenobarbital incrementa su propia eliminación hasta 50% durante los primeros tres a seis meses de terapia. Debido a la larga vida media del fenobarbital (24–36 horas), el estado estable se alcanza de 10 a 15 días después del inicio de la terapia. Por ello, para alcanzar su nivel terapéutico en sangre deben pasar al menos de siete a diez días, por lo que este periodo es necesario para el ajuste de la dosis. En este tiempo, aun sin alcanzar niveles terapéuticos, se pueden observar efectos colaterales como sedación, ataxia, polifagia, poliuria, polidipsia, pero luego del periodo de acumulación, el animal se acostumbra y deja de presentar ataxia y sedación. Paradójicamente, pueden presentarse hiperexcitabilidad e inquietud durante las primeras semanas de la terapia. La tolerancia a los efectos adversos generalmente se desarrolla en dos semanas. Algunos efectos colaterales pueden persistir, en especial polifagia, poliuria y polidipsia. Ocasionalmente se desarrolla hiperactividad paradójica que se resuelve con un incremento en la dosis. En algunos pacientes la inducción microsomal hepática puede reducir la vida media a 36 horas o menos, por ello se indica la administración tres veces al día, lo que minimiza las fluctuaciones de las concentraciones terapéuticas séricas. Muchos perros requieren y toleran dosis de 11 mg/kg bid.

Si el animal padece crisis seriadas o con recurrencia frecuente que impida la acumulación del fenobarbital, se puede optar por acumular el fármaco en forma rápida o combinarlo con un anticonvulsivo de acción inmediata; por ejemplo, benzodiacepinas. La acumulación rápida se realiza vía endovenosa con la fórmula: peso x 0.8 x concentración sérica deseada.

La dosis debe ajustarse con base en el análisis del suero recolectado inmediatamente antes (alrededor de una hora) de la siguiente dosis. La concentración sérica recomendada de mantenimiento es de 15 a 45 kg/mL, durante dos meses, cuando se valorará el efecto del fenobarbital. Cada animal tiene su nivel óptimo dentro de este rango. Una dosis nueva puede calcularse mediante la fórmula: dosis nueva = dosis actual x concentración deseada/concentración media.

La dosis de fenobarbital se puede incrementar paulatinamente hasta 18–20 mg/kg antes de considerar a un individuo refractario al tratamiento, aunque otros autores recomiendan no administrar concentraciones mayores a 10 mg/kg bid y argumentan que a esta dosis puede presentarse toxicidad. Cuando las concentraciones superan los 45 ug/mL se observa ataxia y sedación. Si se inicia la terapia con dosis de 4 mg/kg o mayores, algunos perros pueden presentar depresión, letargo o ataxia durante el primer mes de terapia. Estas discrepancias permiten observar que los valores mencionados deben servir como guía únicamente, algunos animales pueden manejarse bien con concentraciones séricas por debajo del rango recomendado y otros pueden sufrir efectos colaterales con concentraciones inferiores al rango mencionado. Antes de considerar que el tratamiento con fenobarbital falló, debido a los efectos sedantes o al control inadecuado de las convulsiones, se recomienda ajustar la hora a la que se administra el fenobarbital; por ejemplo, si 75% de las convulsiones ocurren entre medianoche y 6 am, puede darse una dosis más alta en la noche; además, si el paciente está muy sedado con una dosis administrada bid, se administra la misma dosis total diaria distribuida a intervalos de ocho horas.

El uso prolongado de fenobarbital puede propiciar incremento moderado en las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina (FA) alanito–amino–transferasa (ALT) y glutamato deshidrogenado, por lo que se aconseja el seguimiento de estas variables, así como de hemograma completo, bioquímica sanguínea y determinación del nivel sérico de fenobarbital. Al parecer no es común la hepatotoxicidad severa pero sí la elevación de las enzimas hepáticas, y es más probable que esto ocurra con niveles séricos superiores a 35 µg/mL. En contraparte, si hay hepatotoxicidad con aumento de las concentraciones séricas, se manifiesta con anorexia, sedación, ataxia, ictericia y ascitis, aumento de ALT mayor a la FA y elevaciones en ácidos biliares. También puede observarse disminución de albúmina, urea y colesterol sérico, neutropenia, anemia y trombocitopenia reversibles en pacientes sensibles a los barbituratos, lo que ocurre generalmente durante los primeros cinco meses de terapia con fenobarbital.

Cuando se sospeche de hepatotoxicidad debe utilizarse un fármaco alternativo que no se metabolice en hígado. Con este propósito se aconseja disminuir la dosis de fenobarbital e iniciar con bromuro. De hecho, se recomienda que cuando las concentraciones séricas de fenobarbital de 30 a 35 ug/mL no logren controlar las crisis epilépticas, se considere la adición de un segundo fármaco, como el bromuro. Es importante recordar que en animales tratados con fenobarbital, la concentración de otros fármacos metabolizados en hígado puede reducirse debido a que hay mayor excreción biliar y mayor actividad microsomal hepática. La hepatotoxicidad detectada a tiempo es reversible, pero puede ser fatal si se persiste en su uso. Por ello, es razonable añadir el bromuro antes de llegar al límite de concentraciones terapéuticas.

Los ajustes de la dosis deben ser graduales. El retiro súbito de cualquier fármaco antiepiléptico puede precipitar el *status epilepticus,*aunque se esté utilizando otro fármaco.

La terapia con fenobarbital combinada con fenitoína o primidona puede incrementar peligrosamente el riesgo de hepatotoxicidad.

*Bromuro de potasio*

El bromuro de potasio constituye la primera alternativa en el tratamiento de perros con epilepsia refractaria a la terapia con fenobarbital. Se ha observado una mejoría dramática en el control de las convulsiones en perros resistentes al fenobarbital con el uso de la combinación de fenobarbital/bromuro de potasio, incluso al grado de suprimirlas con terapias prolongadas. En particular, se recomienda esta combinación en perros de raza grande con convulsiones en racimo y convulsiones de tipo gran mal. Aproximadamente la mitad de los perros refractarios al fenobarbital se benefician con la adición de bromuro de potasio, se dice que hay mejora hasta de 70% en el control de las convulsiones. Esto último puede permitir disminución en la dosis de fenobarbital. Incluso, hay autores que indican que el bromuro es útil como monoterapia, de tal suerte que algunos clínicos lo consideran el fármaco de elección para perros con EI.

El bromuro de potasio, por su estructura química sencilla, no sufre metabolismo hepático ni se une a proteínas plasmáticas. Es el anticonvulsivo de elección para perros con EI con enfermedad hepática concurrente. Su ruta principal de eliminación es la filtración glomerular, y sufre reabsorción extensa en los túbulos renales en competencia con el cloro, por lo que su nivel en sangre está en relación directa con la ingesta de sal. Cuando ésta se incrementa, aumenta también la concentración sérica de bromuro. Este último es relativamente seguro y la mayoría de los efectos adversos son reversibles con disminución en la dosis, además de que está contraindicado sólo en perros con insuficiencia renal.

El bromuro se administra principalmente como bromuro de potasio, pero también hay bromuro de sodio, en cápsulas o en solución; esta última facilita ajustes de la dosis. No hay diferencia entre las sales de sodio y potasio en cuanto a su eficacia, pero se prefieren las sales de potasio cuando se requiere el control de la ingesta de sodio como en casos de insuficiencia cardiaca congestiva. En contraparte, se usa bromuro de sodio cuando debe restringirse el consumo de potasio, como en casos de hiperadrenocorticismo.

El rango terapéutico del bromuro de potasio sérico es entre 70 y 200 mg/dL (0.7 a 2 µg/mL), pero muchos perros toleran dosis de 2.5 µg/mL.

Según algunos autores, la dosis inicial para perros es de 20 mg/kg bid, aunque otros recomiendan 100 mg/kg bid durante dos días, antes de establecer la dosis de mantenimiento. Se recomienda administrar con la comida para reducir la náusea. La dosis oral de mantenimiento recomendada es de 20–30 mg/kg sid o de 20–40 mg/kg sid o bid para alcanzar concentraciones séricas de 2 a 5 mg/mL. Algunos perros requieren y toleran dosis de mantenimiento de 70 mg/kg/día. Una peculiaridad en el uso del bromuro de potasio o sodio es que no alcanza concentraciones séricas que lleguen al estado estable durante varios meses debido a su larga vida media, por lo que es posible que no se logren reducciones marcadas en la intensidad o duración de las convulsiones durante varios meses. Esto último hace que muchos propietarios retiren a sus animales del tratamiento.

Las dosis de carga están ligadas a efectos indeseables, por lo que es preferible incrementar paulatinamente la dosis. Sólo se usan dosis de carga en perros con convulsiones frecuentes y severas o cuando se cambia rápidamente de fenobarbital a bromuro a causa de la toxicidad. Para administrar las dosis de carga se administran 400 a 600 mg/kg de bromuro de potasio en cuatro dosis en un periodo de 24 horas o en otro de tres a cinco días, mezcladas con el alimento para reducir náusea y vómito. Al día siguiente se administra la dosis regular de mantenimiento. La dosis de carga se relaciona con sedación profunda y vómito severo con complicaciones secundarias, como neumonía por aspiración. Algunos perros presentan enfermedad inflamatoria del intestino y signos gastrointestinales.

Si se utiliza bromuro de sodio la dosis debe disminuirse 15% con respecto a la dosis de bromuro de potasio. Se ha informado que algunos perros requieren y toleran niveles hasta de 4 mg/mL de bromuro utilizado como único fármaco anticonvulsivo; sin embargo, la dosis máxima está establecida por la respuesta clínica del paciente.

Cuando se utiliza en politerapia junto con el fenobarbital se recomienda alcanzar concentraciones séricas de 25 µg/mL y de 1–1.5 a 2 mg/mL para el fenobarbital y el bromuro de potasio, respectivamente. Otros autores mencionan que la dosis de fenobarbital puede permanecer igual, a menos que los niveles séricos sean mayores a 40 µg/mL; sin embargo, también se aconseja que la dosis debe reducirse 50% al añadir bromuro de potasio cuando las concentraciones séricas de bromuro sean de al menos 1.5 mg/mL. En este caso, la disminución debe ocurrir gradualmente en un lapso de tres semanas.8 En los perros que todavía requieren fenobarbital para el control adecuado de las convulsiones, las concentraciones séricas de fenobarbital pueden estar por debajo del rango terapéutico. El fenobarbital puede ser descontinuado por completo en cerca de 20% de los perros. Si la meta es reducir o descontinuar el uso del fenobarbital, se debe esperar a que las concentraciones de bromuro lleguen al estado estable (aproximadamente cuatro meses) y después reducir el fenobarbital de 10% a 25% cada cuatro a seis semanas.

Según Dowling la dosis nueva de fenobarbital y de bromuro de potasio se puede ajustar de acuerdo con la fórmula: dosis nueva = (dosis actual x concentración deseada)/concentración media. Esta fórmula también puede utilizarse para ajustar la dosis de bromuro de potasio.

El efecto adverso más común (25% de los casos) con el bromuro es la polifagia, ésta puede ser tan dramática que requiera una dieta baja en contenido calórico. La toxicidad por bromuro de potasio se manifiesta con irritabilidad, búsqueda de atención, deambulación, sedación, anorexia, constipación, poliuria y polidipsia, ataxia, debilidad o espasticidad de miembros, incoordinación, en casos raros, estupor, depresión, anisocoria; en casos extremos, dolor muscular. La debilidad y espasticidad musculares se asemejan a los signos asociados con enfermedades ortopédicas, como osteoartritis. Si no se reduce la dosis, los signos progresan a cuadriplegia y apariencia de enfermedad generalizada de unidad motora con reflejos normales, semejando miastenia gravis. Puede presentarse náusea quizá por la irritación gástrica directa causada por las sales hipertónicas de bromuro, ello se previene administrando el fármaco con comida, dividiendo la dosis en dos o más, o utilizando las sales de sodio en lugar de las de potasio. Estos efectos adversos se resuelven alrededor de una semana después de la disminución de la dosis. Según Knowles, la sedación y debilidad de miembros pélvicos se vuelven problemas significativos en terapias de combinación de bromuro y fenobarbital; cuando las concentraciones de fenobarbital son mayores de 35 ug/mL y las concentraciones de bromuro son de 2.5 mg/mL, la debilidad puede mejorar disminuyendo las dosis de fenobarbital.

Tanto al fenobarbital como al bromuro de potasio se les ha asociado con el desarrollo de pancreatitis; pero aún no se establece una correspondencia clara.

Existe variabilidad en las concentraciones terapéuticas y tóxicas para el bromuro, por lo que se debe instruir al propietario del animal para que esté atento a la aparición de signos tempranos de toxicidad. Cuando se presenten signos de toxicidad severa, puede tratarse al paciente con solución de cloruro de sodio a 0.9% iv a dosis de mantenimiento durante 12 horas.

Las dietas con alto contenido de cloruro, como algunas calculolíticas, aumentan la eliminación del bromuro, y con ello una pérdida en el control de las convulsiones. Dowling menciona que los perros que consumen dietas altas en sales pueden requerir dosis de 50 a 80 mg/kg para mantener concentraciones séricas adecuadas.

La insuficiencia renal disminuye la eliminación del bromuro, por lo que en perros con isostenuria persistente o azotemia, la dosis inicial debe dividirse a la mitad y las concentraciones séricas se vigilarán con atención.

*Primidona*

Es un análogo del fenobarbital, cuyo metabolito primario es el fenobarbital. Se estima que más de 85% del efecto anticonvulsivo de la primidona se debe al metabolito, por ello su uso no es alternativa terapéutica; además, es más hepatotóxico. Sin embargo, se pondera que algunos perros se benefician más con la primidona o sus metabolitos (fenobarbital y feniletilmolonamida) que con el fenobarbital solo. Con el fin de cambiar de fenobarbital a primidona, se deben administrar 250 mg de primidona por cada 65 mg de fenobarbital, para mantener concentraciones séricas similares al fenobarbital.

*Benzodiacepinas*

Las benzodiacepinas, como el diacepam, loracepam, clonazepam y clorazepato, son potentes anticonvulsivos, pero tienen muchas limitantes para su uso como terapia de mantenimiento. Las benzodiacepinas son eficaces para el tratamiento de emergencia en casos de *status epilepticus o*en convulsiones seriadas; también cuando hay probabilidad de que ocurran convulsiones, como en el caso de las precipitadas por estrés o privación de sueño. Tienen un periodo de acción corto, por lo que se requiere administración frecuente para mantener niveles séricos adecuados. Asimismo, se desarrolla tolerancia (incluyendo tolerancia cruzada) a su actividad anticonvulsiva. Así, su uso crónico provoca que el tratamiento de convulsiones con diacepam en casos de emergencia sea menos eficaz.

Se usa diacepam iv en casos de *status epilepticus o*convulsiones en serie como tratamiento de primera elección. En algunos casos será necesario utilizar la administración intrarrectal, pero aumentando la dosis en 25%–30%. La administración vía rectal logra picos séricos más elevados en comparación con la administración oral o intramuscular. La dosis por esta vía va de 0.5–2 mg/kg en perros con terapia crónica con fenobarbital, ya que éste aumenta la eliminación de benzodiacepinas. Esta vía se utiliza cuando el perro presenta convulsión generalizada inicial o cuando se presentan dos o tres convulsiones generalizadas 24 horas después de la convulsión inicial.

En los perros con predisposición a convulsiones en racimo, el diacepam vía rectal disminuye significativamente el número de convulsiones en racimo en un periodo de 24 horas, así como el número total de eventos convulsivos. Puede repetirse la administración hasta tres veces en 24 horas. La cola del perro debe ser mantenida contra el ano por casi tres minutos después de la administración para evitar expulsión del fármaco. En caso de que el perro siga convulsionando o presente depresión severa, dificultad para respirar o sangre alrededor de la región anal, será necesario instaurar un tratamiento de urgencia.

El clorazepato a dosis de 0.5 a 1 mg/kg tid contribuye al control de EI añadido a la terapia de fenobarbital. Se ha observado que las cápsulas de liberación sostenida–prolongada no tienen ventaja en comparación con las de liberación regular en perros, además los niveles séricos disminuyen con el tiempo, por ello se requiere incrementar la dosis. El clorazepato puede aumentar las concentraciones de fenobarbital, ello puede inducir la aparición de efectos adversos, por lo que se recomienda vigilar las concentraciones séricas de ambos a las dos y a las cuatro semanas.

*Felbamato*

Es útil en el tratamiento para perros con convulsiones refractarias a bromuro y al fenobarbital. Su vida media de eliminación en perros es de cinco a seis horas, por lo que es necesario administrarlo cuando menos tres veces al día. Su costo es elevado y se requieren dosis hasta de 70 mg/kg tid en perros. Algunos de éstos han desarrollado toxicidad hepática con el felbamato administrado junto con otros fármacos hepatotóxicos, como el fenobarbital, por lo que se debe evaluar la función hepática periódicamente. Otros efectos adversos incluyen anormalidades hematológicas.

*Gabapentina*

Según Thomas, este fármaco es útil en pacientes con convulsiones focales y refractarias a otros fármacos. Su vida media de eliminación es de tres a cuatro horas. Los efectos adversos son raros pero su costo es elevado. Se ha utilizado conjuntamente con fenobarbital y bromuro de potasio; se ha observado que esta combinación incrementa el periodo interictal y disminuye el periodo de recuperación en algunos pacientes epilépticos. Los efectos adversos de esta combinación incluyeron sedación y ataxia en miembros pélvicos.

*Levetiracetam*

El levetiracetam tiene vida media de cuatro a seis horas en perros. Su metabolismo es independiente del citocromo P450 y tiene excreción renal. En ensayos en perros refractarios al tratamiento con fenobarbital y bromuro de potasio, al adicionar levetiracetam la frecuencia de convulsiones disminuyó en 54%, pero aún presentaban un promedio de seis convulsiones cada tres meses.

*Zonisamida*

Se estima que la vida media de eliminación de este fármaco es de 15 horas. En un estudio con perros con epilepsia refractaria se observó reducción de 81.3% en la frecuencia de las convulsiones, aunque otros perros del mismo estudio sufrieron aumento en la frecuencia de éstas. Los efectos adversos incluyeron sedación, ataxia y vómito.

*Otros*

La fenitoína, difenilhidantoína, el ácido valproico, la carbamazepina y las benzodiacepinas tienen efecto anticonvulsivo corto en el perro, como consecuencia de lo anterior se les considera poco indicados para el control de EI en perros. Algo similar se ha descrito para la carbamazepina por su corta vida media y dificultad para alcanzar niveles séricos efectivos. Otros anticonvulsivos que se han probado en perros incluyen gammavinil–GABA (GV–GABA), que es inhibidor de la enzima GABA transaminasa, por lo que bloquea la biotransformación del GABA. Así, a diferencia de benzodiacepinas y barbitúricos, el GV–GABA permite los efectos del GABA endógeno y como es un bloqueador irreversible del metabolismo del GABA, su tiempo de acción podría ser mayor que el tiempo que permanece en tejidos. Aún no se ha evaluado meticulosamente su eficacia en perros. Entre los efectos adversos que han sido detectados para GV–GABA se distingue la microvacuolización reversible de la mielina, anemia hemolítica cuando se administra en combinación con fenobarbital, y también provoca desorientación.

**Cap3**

El análisis de estado que se presentará a continuación hablará sobre una Enfermedad en razas caninas conocida como Epilepsia Idiopática. Esta una patología neurológica de **origen desconocido**, es decir, no se sabe su causa, de ahí el nombre “idiopático” es **hereditaria** y su principal síntoma son las **convulsiones.** Palabras claves: fármacos anticonvulsivos, epilepsia, perros, opciones terapéuticas, desorden cerebral, colapso, desorientación, movimientos involuntarios, temblores, entre otros.

En la población canina la epilepsia Idiopática es el trastorno neurológico más común, su alta incidencia puede explicarse por la existencia de transmisión hereditaria además de la probada predisposición en algunas razas como Beagles, Pastores alemanes, Pastor belga de Tervuren, perros de caza y Keesshond.(TORRES,2011; PRESADO, 2018). Los perros con epilepsia idiopática tienen menores esperanzas de vida y una Mayor probabilidad de desarrollar cambios neuroconductales debido a la precariedad de los métodos de imagen avanzados, pocos casos se diagnostican definitivamente como siendo epilepsia idiopática canina (VOLK, 2015). La mayoría de los perros sufren su primera convulsión entre 1 y 5 años de edad, sin embargo, pueden comenzar antes de los 6 meses de edad y después de los 10 años, las convulsiones pueden ser de semanas o meses entre crisis, dependiendo de la edad los episodios aumentan y ocurren intervalos más cortos y con más Gravedad (POODEM et al.., 1993; BERENDT et al.., 1999; HEYNOLD et al., 1997; BING, 201). Todo cerebro tiene un límite que cuando se modifica, puede desencadenar una crisis epiléptica, esta dará lugar a las señales neurológicas que estarán asociadas con el área del cerebro afectado. Por lo tanto nuestro trabajo como veterinarios debe de ser metódico, con el fin de obtener el diagnóstico correcto en el paciente con crisis epilépticas Recurrentes, pudiendo así iniciar el Tratamiento adecuado (TORRES, 2011),

***¿COMO INTERACTUA LA EPILEPSIA IDIOPÁTICA CON EL SNC?***

El medio Iónico que regula el funcionamiento del sistema nervioso, la membrana de la neurona es impermeable a los iones, sin embargo cuando la permeabilidad de la membrana se altera, se vuelve permeable a estos iones, lo que permite que el movimiento de iones de sodio del exterior al interior de la neurona, y de iones de potasio del interior al exterior de la célula. Dando así lugar a un potencial de acción, lo que conduce a la despolarización de la membrana permitiendo que ocurra el impulso nervioso. Sin embargo, la despolarizacion anormal puede conducir abuna actividad neuronal anormal, ya que la estimulación de las Neuronas Conduce a un estado de hiperexitación. A su vez la sinapsis se encargan de la comunicación del impulso nervioso siendo que cuando se alcanza por el potencial de acción, los neurotransmisores liberan adherirse a la membrana de la neurona postsinaptica, alterando la permeabilidad de la membrana, formando un nuevo potencial de acción (KLEIN, 2013). Los estímulos ambientales, sin embargo, pueden 8nfluir en el umbral de excitabilidad del sistema nervioso, que está determinado por la genética y fisiología del animal, y algunos tienen este umbral más bajo y tienes más probabilidades de desarrollar epilepsia. Más allá además, de cuando ocurre una convulsión, nuevas neuronas se suman al foco de la convulsión y pueden conducir a una mayor incidencia de nuevas convulsiones ( MARTINS et al., 2012; PODELL2013). La epilepsia se puede clasificar de tres formas, a saber: idiopática (primaria), sintomático (secundario) y probable sintomático (adquirido).

El idiopático es causado por problema funcional hereditario del cerebro, donde su diagnóstico debe basarse en la exclusión otras posibles enfermedades intra o extra craneales. Puede haber una mayor incidencia en animales con cruces consanguíneos y también hay informes de que las hormonas sexuales influencia, aumentando si incidencia, por lo que una recomendación es la esterilización quirúrgica (CARNEIRO 2018).

***TRATAMIENTO PARA LA EPILEPSIA IDIOPÁTICA***

Para el tratamiento de la epilepsia y las Convulsiones secuenciales, debería de ser necesario uso de terapia antiepiléptica, generalmente cuando el animal tiene episodios de dos convulsiones consecutivas, durante un periodo de seis semanas p más (THOMAS, 2003; BERENDT, 2004; PODELL, 2004; CHANDLER et al., 2008; DEWET et., al 2008; QUESNEL, 2011). Es importante destacar la importancia destacar la importancia del dueño en el tratamiento, donde debe pasar toda la información pertinente al veterinario y estar plenamente comprometido con el tratamiento del paciente. Tenga en cuenta que el tratamiento requiere disponibilidad de tiempo, dinero y lo más importante el tratamiento es *ad eternum,* es decir controla y reduce 70% a 80% pero es incurable (CARNEIRO, 2018). El uso de un solo medicamento o monoterapia es la primera opción porque reduce la frecuencia de los efectos secundarios, reduce los cortos y mejora la adherencia del tutor en tratamiento. Sin embargo del 20 al 50% de los animales necesitaran múltiples terapias (COLCHRANE, 2006; NELSON Y COUTO, 2010). Un fármaco se considera eficaz cuando proporciona un intervalo superior a 3 meses entre las crisis epilépticas y cuando no son graves. En general, o cuando en comparación, es posible ver un intervalo tres veces mayor entre crisis, o si la gravedad de ellos también disminuyó considerablemente (PODELL et al . 2015; BERENDT et al,. 2015).

***TRATAMIENTO PARA LA CRISIS EPILEPTICA AGUDA.***

El animal en crisis epiléptica aguda es una emergencia médica y necesita ser atendido inmediatamente, especialmente si se encuentra en estado epiléptico, definido como una crisis convulsión continua de más de 30 minutos (MONTOLIU, 2012) Durante la crisis hay un desequilibrio en el cuerpo, liberación de catecolaminas que estimulan el SNS, provocando una serie de efectos, como un aumento de la frecuencia cardiaca, presión y actividad muscular que puede provocar hipertermia, hipoxia, hipotensión, insuficiencia renal, coagulación intravascular diseminada, neumonía por aspiración e insuficiencia cardiorrespiratoria, acidosis metabólica, desequilibrio electrolítico y edema neurotóxico (PLATTNY HAAG, 2002; BAYLEY, 2009; BASTOS, 2009; GARCIA y FERNANDEZ, 2017; BLADES y ROSSMEISL, 2017). El primer paso para estabilizar al paciente es administrarle terapia con fluidos y oxígeno, con glucosa al 5% (5 a 20ml/kgpv) y manitol al 20% ( 1 a 2g/Kgpv) IV para poder reducir el edema cerebral y la vitamina B (SC). Además es importante recordar que debe administrarse medicamentos por VO, ya que la ingestión de estos animales es afectados (NELSON y COUTO, 2015; BASTOS, 2009; GARCIAS y FERNANDEZ 2017) el primer medicamento que se utiliza es el diazepam, de la clase de las benzodiazepinas. (Midazolam, lorazepam y clonazepam). Se recomienda su uso por VI, por VR o por IN a dosis de 0,5 mg/kg que puede repetirse cada 10 Minutos, hasta tres administraciones (TENNANT, 2005; VITE, 200U; PODELL, 2009; MONTOLIU, 2012; PLATT, 2012) la segunda opción, si las benzodiazepinas no cesan la actividad convulsiva, es la fenobarbital, que es un barbitúrico antiepileptico de mantenimiento a largo plazo. La dosis recomendada es de 12-24 mn/kg IV, pero en dosis más pequeñas (2.5’4ng/kgpv) y se repite durante 20- 30 minutos (PLATT,2008;THOMAS, 2008;MUÑANA, 2013). El fenobarbital no se recomienda para con la enfermedad hepática, por lo que la tercera opción de fármaco es levertiracetam en una dosis de (20-60 mg/kbps) y puede ser repetido a las 8 horas (MUNANA 2013ª; PLATT, 2012). Cuando ninguno de los anteriores muestra resultados, el último intento es recurrir a los agentes anestésicos como el protocolo o ketamina, sin embargo este es un tratamiento más agresivo que tiene como objetivo reducir la presión intracraneal y la tasa metabólica. Es muy importante señalar que la administración de estos medicamentos debe realizarse solo en clínicas que cuentan con unidades de cuidados intensivos, donde serán monitoreados continuamente. Los parámetros cardiorrespiratorios y la presión arterial del animal, la dosis recomendada son propofol (1-2mg/kg IV) en pequeñas dosis o (0.1-o.6 mg/kg/minuto hasta que haga efecto o hasta (6 mg/kg/h como función continua) o ketamina (5mg/kg IV seguidos de 5mg/kg/h en infusión continua), (MONTOLIU, 2012; PLATT, 2012).

***TRATAMIENTO PARA LA CRISIS EPILEPTICA CRONICA***

La epilepsia se consideran una enfermedad sin cura, se puede definir crónico y por lo tanto, necesita tratamiento farmacológico de forma continua para der controlado por un mecanismo de restricción de hipersincronizacion neuronal y en consecuencia, aumenta el periodo intelectual, disminuyendo la gravedad de las crisis epilépticas, y mejora la calidad de vida (BASTOS, 2009; MARTINS, 2012; PODELL, 2013; GARCIA y FERNANDES, 2017). Lo que se recomienda es iniciar la medicación en una pequeña dosis, estar monitorizando al paciente y evaluar cómo va reaccionando a la medicación y a los efectos secundario que tiene, y solo luego de ajustar la dosis mínima efectiva (BASTOS, 2009; GARCIA y FERNANDEZ, 2017). Para la opción terapéuticas el fenobarbital se utiliza como primera opción, excepto en animales con enfermedad hepática, donde es remplazado por bromuro de potasio, drogas para la según generación son levertiracetam, gabapentina, zonizamida, felbamato, topiramato y imepitoina (PLATT, 2012) de estas opciones solonimepitoina, fenobarbital y bromuro de potasio están registrados para uso veterinario (PRESADO, 2018). Drogas de la segunda generación se utilizan en el tratamiento cuando se utiliza fenobarbital y / o bromuro de potasio, además también se puede utilizar como tercer fármaco.

**Bibliografía:**

ANDRADE, S. (2002) Manual Terapêutica Veterinária. São Paulo Editora Roca, 2ª Edição.

• 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., Volk, H. (2015) Internacional veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classificacion and terminology in companion animals. BMC Vet Res.

• CARNEIRO, Andressa Aparecida; HASHIZUME, Eduardo Yudi; ELIAS, Bruno César. Epilepsia idiopática em cães. Ciência Veterinária UniFil, v. 1, n. 1, p. 68-83, 2018.

• DE RISIO, L., Bhatti S., Muñana, K., Penderis, J., Stein, V., Tipold, A., Berendt, M., Farqhuar, R., Fischer, A., Long, S., Mandigers, P., Matiasek, K., Packer, R., Pakozdy, A., Patterson, N., Platt, S., Podell, M., Potschka, H., Batlle, M., Rusbridge, C., Volk, H. (2015) Internacional veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. BMC Vet Res.

• DEWEY, C.W.; THOMAS, W.B. Seizures and Narcolepsy. In Dewey CW. A Practical Guide to Canine and Feline Neurology. 2nd Ed 2008; 7: 237-253.

• FERNANDÉZ, V. L., Volk, H.A. (2017) Manejo no farmacológico en epilepsia canina. Canis et Felis, 149: 110-120.

• GÓMEZ, A. G., Molina, J.J. (2017) Definiciones, classificaciones y terminología. Canis et felis, 149: 6-18.

• MARTINS, G.C, Torres, B.B, Martins, B.C., Carneiro, R. A. e Bicalho A. P. (2012) Nova abordagem da Epilepsia Canina. Revista Cães e Gatos, 158: 42-50

• PRESADO, Nádia Alexandre Martins Pires. Abordagem diagnóstica e terapêutica à epilepsia idiopática canina. 2018. Dissertação de Mestrado. Universidade de Évora.

• THOMAS WB, Dewey CW. Seizures and narcolepsy. In Dewey CW. (ed) A Practical Guide to Canine and Feline Neurology. Second Edition. Wiley-Blackwell 2008; 7: 237-259.

• THOMAS WB. Idiopathic Epilepsy in Dogs and Cats. In Thomas WB. Diseases of the Brain. 2010; 161- 180.

• THOMAS, W.B. Seizures and narcolepsy. In Dewey CW. (ed) A Practical Guide to Canine and Feline Neurology, p.193, 2003.

• TORRES, Bruno Benetti Junta et al. Atualização em epilepsia canina-Parte I: Classificação, etiologia e diagnóstico. Revista Científica de Medicina Veterinária-Pequenos Animais e Animais de Estimação, v. 9, n. 31, p. 682-690, 2011.

• VOLK, H. (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. 11: 174.

• VOLK, H.A., Matiasek, L.A., Feliu-Pascual, A.L., Platt, S.R. & Chandler, K.E. (2007). The efficacy and tolerability of levetiracetam in pharmacoresistent epileptic dogs. The Veterinary Journal. Disponível em: http://www.sciencedirect.com.

• VON KLOPMANN T, Rambeck B, Tipold A. Prospective study of zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. Journal Small Anim Pract 2007; 48: 134-8.

1. Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, Hall W, LaMantia A, McNamara J *et al.*Neuroscience. 3rd ed. Massachusets: Sinauer Associates Inc., 2004.        [ [Links](javascript:void(0);) ]

2. López–Hernández E, Bravo J, Solís H. Epilepsia y antiepilépticos de primera y segunda generación. Aspectos básicos útiles en la práctica clínica. Rev Fac Med UNAM 2005, 48:201–209.        [ [Links](javascript:void(0);) ]

3. Knowles K. Idiopathic epilepsy. Clin Tech Small Anim Pract 1998; 13:144–151.        [ [Links](javascript:void(0);) ]

4. Janssens LA. Ear acupuncture for treatment of epilepsy in the dog. Prog Vet Neurol 1989; 1:89–94.        [ [Links](javascript:void(0);) ]

5. Bagley R. Fundamentals of Veterinary Clinical Neurology. Iowa: Blackwell Publishing, 2005.        [ [Links](javascript:void(0);) ]

6. Holliday T, Cunningham J, Gutnick M. Comaparative clinical and electroencephalographic studies of canine epilepsy. Epilepsia 1970; 11:281–292.        [ [Links](javascript:void(0);) ]

7. Muñana K, Vitek S, Tarver W, Saito M, Skeen T, Sharp N *et al.*Use of vagal nerve stimulation as a treatment for refractory epilepsy in dogs. J Am Vet Med Assoc 2002; 221:977–983.        [ [Links](javascript:void(0);) ]

8. Bollinger–Schmitz K, Kline K. An overview of canine idiopathic epilepsy for the small animal practitioner. Iowa:Iowa State Univers Vet 2000; 62:23–29.        [ [Links](javascript:void(0);) ]

9. Chang Y, Mellor DJ, Anderson TJ. Idiopathic epilepsy in dogs: owner's perspectives on management with phenobarbitone and/or potassium bromide. J Small Anim Pract 2006, 47:574–581.        [ [Links](javascript:void(0);) ]

10. Heynold Y, Faissler D, Steffer F, Jaggy A. Clinical, epidemiological, and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 labrador retrievers: a long term study. J Small Anim Pract 1997; 38:7–14.        [ [Links](javascript:void(0);) ]

11. Jaggy A, Bernardini M. Idiopathic epilepsy in 125 dogs: a long–term study. Clinical and electroencephalographic findings. J Small Anim Pract 1998; 39:23–29.        [ [Links](javascript:void(0);) ]

12. Pellegrino F. Epilepsia y síndromes epilépticos. En: Pellegrino F, Suraniti A, Garibaldi L, editores. El Libro de Neurología para la Práctica Clínica. Argentina: Intermédica, 2003:255–280.        [ [Links](javascript:void(0);) ]

13. Thomas WB. Idiopathic epilepsy in dogs. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2000; 30:183–206.        [ [Links](javascript:void(0);) ]

14. March PA. Seizures: Classification, etiologies, and pathophysiology. Clin Tech Small Anim Pract 1998; 13:119–131.        [ [Links](javascript:void(0);) ]

15. Berendt M, Gram L. Epilepsy and seizure classification in 63 dogs: a reappraisal of veterinary epilepsy terminology. J Vet Intern Med 1999; 13:14–20.        [ [Links](javascript:void(0);) ]

16. López–Hernández E, Bravo J, Solís H. Epilepsia y antiepilépticos de primera y segunda generación. Aspectos básicos útiles en la práctica clínica. Rev Fac Med UNAM 2005; 48:201–209.        [ [Links](javascript:void(0);) ]

17. Solís H, Bravo J, Galindo–Morales J. Modificación de la inhibición recurrente por la estimulación eléctrica iterativa o por aplicación local de fármacos convulsionantes al hipocampo. En: Otero–Siliceo E, editor. Epilepsia Experimental. México (DF): Academia Mexicana de Neurología, 1991:211–223.        [ [Links](javascript:void(0);) ]

18. Palma E, Spinelli G, Torchia G, Martinez–Torres A, Ragozzino D, Miledi R *et al.*Abnormal GABAa receptors from the human epileptic hippocampal subiculum microtransplanted to Xenopus oocytes. Proc Natl Acad Sci 2005; 102:2514–2518.        [ [Links](javascript:void(0);) ]

19. Palma E, Amici M, Sobrero F, Spinelli G, Di Angelantonio S, Ragozzino D *et al.*Anomolous levels of Cl– transporters in the hippocampal subiculum from temporal lobe epilepsy patients make GABA excitatory. Proc Natl Acad Sci 2006; 103:8465–8468.        [ [Links](javascript:void(0);) ]

20. Morita T, Takahashi M, Takeuchi T, Hikasa Y, Ikeda S, Sawasa M *et al.*Changes in extracellular neurotransmitters in the cerebrum of familial idiopathic epileptic Shetland Sheepdogs using an intracerebral microdyalisis technique and immunohisto chemical study for glutamate metabolis. J Vet Med Sci 2005; 67:1119–1126.        [ [Links](javascript:void(0);) ]

21. Solís H, Bravo J, Galindo–Morales J, López E. Participación de la inhibición recurrente en algunos modelos de convulsiones generalizadas. En: Feria A, Martínez D, Rubio F, editores. Epilepsia. Aspectos neurobiológicos, médicos y sociales. México (DF): Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Departamento de Publicaciones Científicas, 1997:66–80.        [ [Links](javascript:void(0);) ]

22. Palmer AC. Pathological changes in the brain associated with fits in dogs. Vet Rec 1972; 90:167–172.        [ [Links](javascript:void(0);) ]

23. Ellenberger C, Mevissen M, Doherr M, Scholtysik G, Jaggy A. Inhibitory and excitatory neurotransmitters in the cerebrospinal fluid of epileptic dogs. Am J Vet Res 2004; 65:1108–1113        [ [Links](javascript:void(0);) ]

24. Chen J, Naylor D, Wasterlain C. Advances in pathophysiology *of status epilepticus.*Acta Neurol Scand Suppl 2007; 186:7–15.        [ [Links](javascript:void(0);) ]

25. Center S. Seizures in the dog and cat. Kal Kan Forum 1986; 5:11–18.        [ [Links](javascript:void(0);) ]

26. Schwartz–Porsche D. Seizures. In:. Braund K.G, editor. Clinical syndrome in veterinary neurolgy. 2nd ed. St. Louis: Mosby Year Book 1994:234–251.        [ [Links](javascript:void(0);) ]

27. Shell LG. Understanding the fundamentals of seizures. Vet Med 1993; 88:622–628.        [ [Links](javascript:void(0);) ]

28. Le Couteur RA. Seizures and Epilepsy. In: Wheeler SJ, editors. Manual of Small Animal Neurology. 2nd ed. Gloucestershire: British Small Animal Veterinary Association Publishing, 1995:95–111.        [ [Links](javascript:void(0);) ]

29. Podell M, Fenner WR, Powers JD. Seizure classification in dogs from a nonreferral–based population. J Am Vet Med Assoc 1995; 206:1721–1728.        [ [Links](javascript:void(0);) ]

30. Podell M. Seizures in dogs. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1996; 4:779–809.        [ [Links](javascript:void(0);) ]

31. Dodman N, Knowles K, Shuster L, Moon–Fanelli A, Tid–well A, Keen C. Behavioral changes associated with suspected complex partial seizures in Bull Terriers. J Am Vet Med Assoc 1996; 208:688–691.        [ [Links](javascript:void(0);) ]

32. Stonehewer J, Tasker S, Simpson W, Mayhew IG. Idiopathic Phenobarbital–responsive hypersialosis in the dog: an unusual form of limbic epilepsy? J Small Anim Pract 2000, 41:416–421.        [ [Links](javascript:void(0);) ]

33. Wallace M. Keeshonds: a genetic study of epilepsy and EEG readings. J Small Anim Pract 1975; 16:1–10.        [ [Links](javascript:void(0);) ]

34. Srenk P, Jaggy A. Intertictal electroencephalographic findings in family of Golden Retrievers with idiopathic epilepsy. J Small An Pract 1996; 37 (7):317–321.        [ [Links](javascript:void(0);) ]

35. Kathmann I, Jaggy A, Busato A, Bartschi M, Gaillard C.  Clinical and genetic investigations of idiopathic epilepsy in the Bernese mountain dog. J Small Anim Pract 1999; 40:319–325        [ [Links](javascript:void(0);) ]

36. Patterson E, Mickelson J, Da Y, Roberts M, McVey S, O'Brien D *et al.*Clinical characteristics and inheritance of idiopathic epilepsy in Vizslas. J Vet Intern Med 2003; 17:319–325        [ [Links](javascript:void(0);) ]

37. Patterson E, Armstrong P, O'Brien D, Roberts M, Johnson G, Mickelson J. Clinical description and mode of inheritance of idiopathic epilepsy in English Springer Spaniel. J Am Vet Med Assoc 2005; 226:54–58.        [ [Links](javascript:void(0);) ]

1. Etiopatogenia: es un término médico que se refiere al origen de una enfermedad y sus mecanismos, es decir, la combinación de etiología y patogénesis. [↑](#footnote-ref-1)