

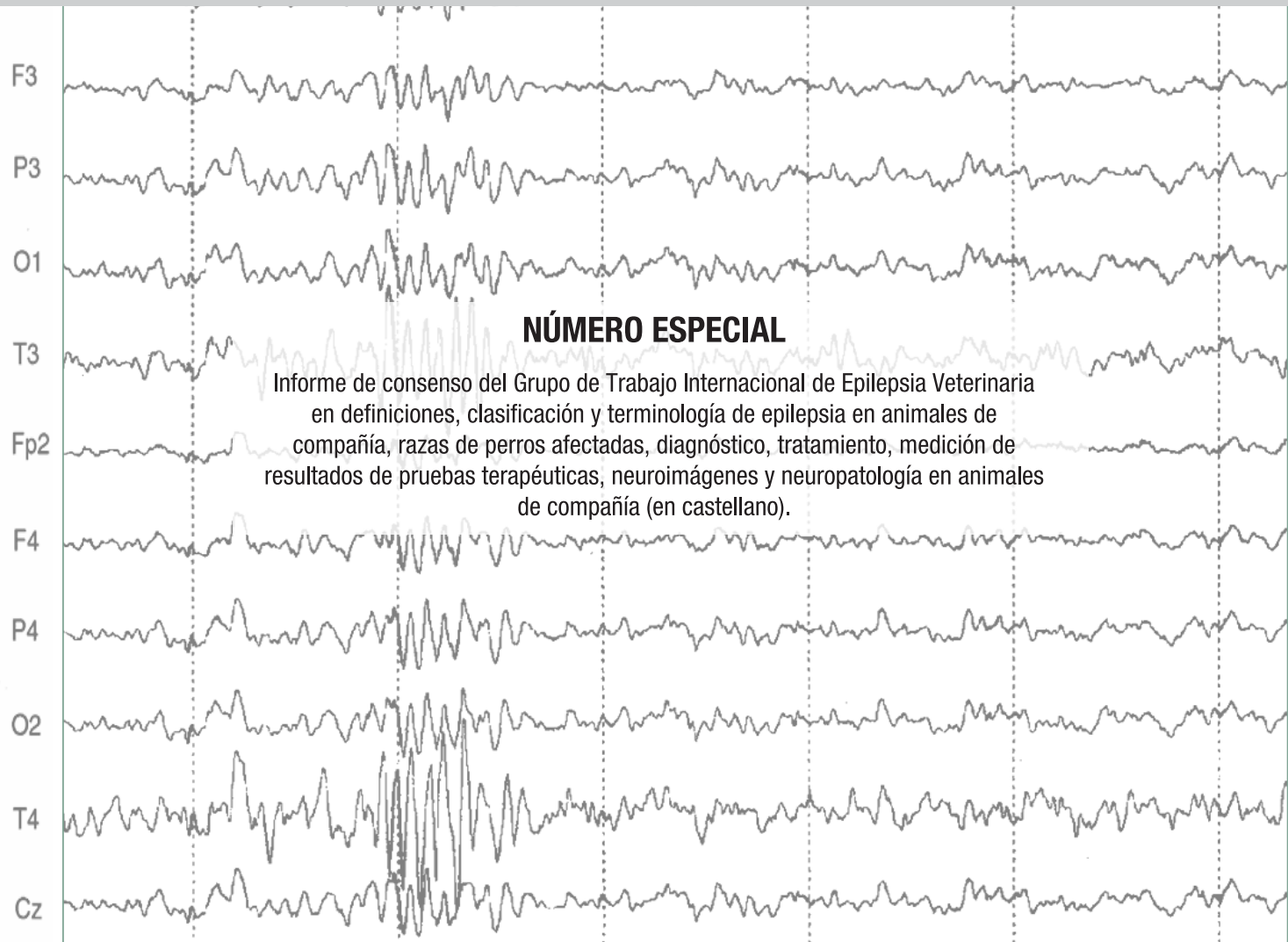
Revista Argentina de **NEUROLOGÍA VETERINARIA**

Órgano de difusión de la Asociación Argentina de Neurología Veterinaria
y de la Asociación Latinoamericana de Neurología Veterinaria

Volumen 5 | Nº 1 | 2017

NÚMERO ESPECIAL

Informe de consenso del Grupo de Trabajo Internacional de Epilepsia Veterinaria en definiciones, clasificación y terminología de epilepsia en animales de compañía, razas de perros afectadas, diagnóstico, tratamiento, medición de resultados de pruebas terapéuticas, neuroimágenes y neuropatología en animales de compañía (en castellano).





Informe de consenso del IVETF

Definiciones, clasificación y terminología de la epilepsia en animales de compañía, razas caninas afectadas, diagnóstico, tratamiento, medición de resultados de pruebas terapéuticas, neuroimágenes y neuropatología en animales de compañía

Holger A. Volk*

* Departamento de Ciencias y Servicios Clínicos, Facultad Real de Veterinaria, Hatfield, Reino Unido.

E-mail: hvolk@rvc.ac.uk

Editorial

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas crónicas más comunes en los animales de compañía. Se estima que su prevalencia en la población general de perros es de 0,6-0,75%,^{1,2} lo que significa que aproximadamente 1 de cada 130 perros que se presentan en el consultorio veterinario tiene epilepsia. Los perros y gatos epilépticos experimentan crisis debilitantes, pero esta enfermedad no solamente causa crisis recurrentes. Los pacientes con epilepsia pueden padecer cambios conductuales posictales transitorios y/o deficiencias clínicas. Además, los perros afectados tienen una menor expectativa de vida y un riesgo incrementado de desarrollar comorbilidades durante el período interictal, como cambios neurocomportamentales.³⁻⁶ Esta enfermedad afecta no sólo la calidad de vida de los pacientes

sino también la de sus propietarios.⁵⁻⁷ En función de la importancia de la epilepsia para la práctica clínica y, especialmente, la práctica neurológica, se han realizado y publicado un gran número de estudios en los últimos 30 años.

A pesar de la cantidad de información nueva, los criterios de clasificación, las definiciones, la terminología y la valoración de los resultados terapéuticos, las neuroimágenes y los patrones neuropatológicos difieren entre muchos de esos estudios. Esto dificulta el establecimiento de comparaciones y puede limitar el impacto científico de las investigaciones. Por otra parte, ha impedido la implementación de un entendimiento común de la epilepsia y la estandarización de pautas profesionales que puedan servir de apoyo a los clínicos cuando diagnostican la enfermedad en animales de compañía y asesoran a los propietarios. Muchas de las clasifi-

caciones, las definiciones y los términos utilizados reflejan las propuestas más recientes de una organización internacional dedicada a la epilepsia humana, la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, por su sigla en inglés). Desde la década del '60 la ILAE ha trabajado para lograr un acuerdo en la definición y la clasificación de la epilepsia humana y la terminología relacionada con esta enfermedad.⁸⁻¹⁴ La ILAE se define a sí misma como "la asociación de médicos y otros profesionales de la salud más importante del planeta, que trabaja hacia un mundo donde la vida de las personas no se encuentre limitada por la epilepsia", y su misión es "garantizar que los profesionales de la salud, los pacientes, los proveedores de cuidados, los gobiernos y el público mundial en general tengan los recursos educacionales y de investigación esenciales para el entendimiento, el diagnóstico y el tratamien-



to de las personas con epilepsia" (ILAE, www.ilae.org). La ILAE comisiona grupos de trabajo para cumplir esta misión, lo que resulta en la publicación de declaraciones de consenso para proveer el marco científico y clínico para el abordaje de la epilepsia. Las declaraciones de consenso son regularmente revisadas cada 5 a 10 años, reflejando el constante mejoramiento en nuestro conocimiento de la enfermedad, su tratamiento, comorbilidades y complicaciones.

En 2014, un grupo de veterinarios especializados y no especializados en neurología fundaron el Grupo de Trabajo Internacional de Epilepsia Veterinaria (IVETF, por su sigla en inglés). El IVETF es deliberadamente independiente de cualquier otra organización veterinaria o humana y su principal objetivo es aportar a la comunidad veterinaria, los criadores y los propietarios de perros (y en parte a los de gatos) declaraciones de consenso en materia de epilepsia. Existe una "cadena de atención" que se extiende desde los criadores y propietarios de animales hasta el clínico que da la primera opinión, el especialista veterinario y el neurocientífico. Cada declaración de consenso aspira a ser una herramienta "fácil de usar", pragmática, confiable y válida para el beneficio de todos estos grupos de interés. Además, el IVETF ha trabajado en la elaboración de un marco clínico y científico que permita manejar e investigar la epilepsia apropiadamente y provea una plataforma para facilitar la comunicación entre los grupos de interés, mediante el empleo de un "lenguaje común" consensuado. Cada declaración de consenso se basa en el estado actual del conocimiento comunicado acerca de la epilepsia y representa en parte la interpretación de los autores de la evidencia publicada. El IVETF refleja los nuevos pensamientos de la ILAE humana, pero también considera bien aceptadas la terminología y la práctica veterinarias. Para asegurar la mayor participación de una amplia gama de actores involucrados, fueron incorporados al grupo de trabajo de consenso y/o consultados neurólogos y neurocientíficos, clínicos, neurofarmacólogos y neuropatólogos humanos y veterinarios. Por primera vez varios clínicos y científicos se unieron y pusieron formalmente de acuerdo en los aspectos claves de la epilepsia en los animales de compa-

ñía. El resultado fue la participación de 26 coautores en el proceso de desarrollar 7 declaraciones de consenso. Éstas deben ser vistas como el principio y no como el final de este proceso, mientras el IVETF planifica una ampliación de sus competencias y sus miembros para el futuro.

El IVETF ha acordado las siguientes declaraciones de consenso y espera que cada una de ellas pueda contribuir al avance del conocimiento de la epilepsia canina y felina y, finalmente, a una mejor atención de nuestros pacientes:

- 1) Informe de consenso del IVETF en las definiciones, la clasificación y la terminología de la epilepsia en animales de compañía.
- 2) Propuesta de consenso del IVETF: abordaje diagnóstico de la epilepsia en perros.
- 3) Conocimiento actual del IVETF sobre epilepsia idiopática de origen genético o presuntamente genético en razas puras.
- 4) Propuesta de consenso del IVETF: tratamiento médico de la epilepsia canina en Europa.
- 5) Propuesta de consenso del IVETF: resultados de las intervenciones terapéuticas en caninos y felinos con epilepsia.
- 6) Recomendaciones del IVETF para la utilización de un protocolo de resonancia magnética específico para epilepsia.
- 7) Recomendaciones del IVETF para la toma de muestras y el procesamiento sistemáticos de cerebros de perros y gatos epilépticos.

Referencias

1. Kearsley-Fleet L, O'Neill DG, Volk HA, Church DB, Brodbelt DC. Prevalence and risk factors for canine epilepsy of unknown origin in the UK. *Vet Rec.* 2013;172(13):338.
2. Heske L, Nodtvedt A, Jaderlund KH, Berendt M, Egenvall A. A cohort study of epilepsy among 665,000 insured dogs: incidence, mortality and survival after diagnosis. *Veterinary journal.* 2014;202(3):471-6.
3. Shihab N, Bowen J, Volk HA. Behavioral changes in dogs associated with the development of idiopathic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2011;21(2):160-7.
4. Berendt M, Gredal H, Ersbøll AK, Alving J. Premature death, risk factors, and life patterns in dogs with epilepsy. *J Vet Intern Med.* 2007;21(4):754-9.

5. Chang Y, Mellor DJ, Anderson TJ. Idiopathic epilepsy in dogs: owners' perspectives on management with phenobarbitone and/or potassium bromide. *J Small Anim Pract.* 2006;47(10):574-81.
6. Wessmann A, Volk HA, Parkin T, Ortega M, Anderson TJ. Living with canine idiopathic epilepsy: a questionnaire-based evaluation of quality of life. *J Int Med.* 2012;26:1.
7. Lord LK, Podell M. Owner perception of the care of long-term phenobarbital-treated epileptic dogs. *J Small Anim Pract.* 1999;40(1):11-5.
8. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde BW, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia.* 2010;51(4):676-85.
9. Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia.* 2011;52(6):1058-62.
10. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia.* 2011;52(6):1052-7.
11. Fisher RS, Van Emde BW, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia.* 2005;46(4):470-2.
12. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia.* 1981;22(4):489-501.
13. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia.* 1989;30(4):389-99.
14. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia.* 1993;34(4):592-6.



Informe de consenso del IVETF Definiciones, clasificación y terminología de la epilepsia en animales de compañía

Mette Berendt, Robyn G. Farquhar, Paul J. J. Mandigers, Akos Pakozdy, Sofie F. M. Bhatti, Luisa De Risio, Andrea Fischer, Sam Long, Kaspar Matiasek, Karen Muñana, Edward E. Patterson, Jacques Penderis, Simon Platt, Michael Podell, Heidrun Potschka, Martí Batlle Pumarola, Clare Rusbridge, Veronika M. Stein, Andrea Tipold y Holger A. Volk*

* Departamento de Clínica Veterinaria y Ciencias Animales, Facultad de Ciencias Médicas y de la Salud, Universidad de Copenhage, Copenhage, Dinamarca. E-mail: mbe@sund.ku.dk

Antecedentes

La epilepsia es una compleja enfermedad cerebral en la que una actividad súbita y anormal en las redes neuronales provoca como signo clínico prominente crisis con características motoras, autonómicas y/o conductuales. Las crisis epilépticas son breves y episódicas (en la mayoría de los casos, duran 2 o 3 minutos). La epilepsia puede deberse a una variedad de causas. En unos pocos casos, su origen es puramente genético (por ej., canalopatías). En algunos pacientes, se debe a alteraciones del desarrollo y posee una genética compleja e influencias epigenéticas (por ej., trastornos de migración neuronal), mientras que en otros, es causada por lesiones en el cerebro (por ej., enfermedades traumáticas, infecciosas, inflamatorias o vasculares). En un significativo número de casos la causa no es clara. Aunque los mecanismos

subyacentes de la epilepsia en los animales de compañía son en gran parte desconocidos, en algunas razas puras la enfermedad es el resultado directo de un defecto genético y las crisis son su signo clínico cardinal. Esta circunstancia ha sido descrita para el Lagotto romagnolo, el Pastor belga y el Boerbol sudafricano.¹⁻⁴

Una alta prevalencia de epilepsia en una raza específica o la acumulación de individuos epilépticos dentro de una familia específica de perros son fuertes indicadores del carácter hereditario de la enfermedad, pero a menudo se desconoce si los defectos genéticos son la causa exclusiva de la epilepsia o ésta se debe a influencias causales multifactoriales, incluidos factores ambientales, de desarrollo, desencadenantes y genéticos, y cuestiones similares aplicadas a los casos humanos.⁵

Se desconoce cuál es la verdadera prevalencia de la epilepsia en los perros, pero se ha estimado que es del

0,6-0,75% en la población canina general.^{6,7} Se han realizado estudios epidemiológicos de prevalencia poblacional en razas específicas con epilepsia idiopática, como Labrador retriever (3,1%), Pastor belga (9,4%) y Pequeño basset grifón vendeano (8,9%), así como también estudios de pedigrí en perros Boxer, Wolfhound irlandés, Springer spaniel inglés, Vizsla, Boyero de Berna, Caniche estándar, Pastor belga, Border collie, Pastor australiano y Border terrier, entre otros, que han provisto evidencia del carácter hereditario de la epilepsia⁸⁻²⁵ (para obtener mayor información acerca de la epilepsia relacionada con razas específicas véase la referencia 26). Dada la heterogeneidad de la epilepsia, cuyas causas y signos son extremadamente variables, es crucial establecer una terminología y un sistema de clasificación estandarizado a los efectos de proveer una información descriptiva exacta para los procesos diagnósticos y comunicativos.



A partir de 1964, en medicina humana las epilepsias y las crisis epilépticas han sido organizadas y categorizadas en un sistema de clasificación y terminología publicado por la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, por su sigla en inglés).²⁷⁻³³ La ILAE se define a sí misma como *"la asociación de médicos y otros profesionales de la salud más importante del planeta, que trabaja hacia un mundo donde la vida de las personas no se encuentre limitada por la epilepsia"*, y su misión es *"garantizar que los profesionales de la salud, los pacientes, los proveedores de cuidados, los gobiernos y el público mundial en general tengan los recursos educativos y de investigación esenciales para el entendimiento, el diagnóstico y el tratamiento de las personas con epilepsia"* (ILAE, www.ilae.org).

En medicina humana, la clasificación de los tipos de crisis de 1985 y la clasificación de las epilepsias de 1989 continúan siendo utilizadas en todo el mundo.^{32,34} Sin embargo, en los últimos años, el grupo de trabajo de clasificación de la ILAE viene realizando actualizaciones y revisiones en materia de epilepsia, que resultan en un documento de consenso aproximadamente cada 5 años. La publicación más reciente es del 2010 y otra versión más nueva es en la actualidad objeto de un fuerte debate.²⁷ Se considera que la terminología y el marco de clasificación propuestos se encuentran en evolución permanente, lo que refleja el constante progreso en el entendimiento de la enfermedad y las complicaciones inherentes a un vocabulario ambiguo, malinterpretado y potencialmente estigmatizante. Esto ha generado una considerable discusión entre sus miembros, lo que revela la complejidad de la tarea.

En medicina veterinaria, se han publicado una cantidad de propuestas de clasificación para la epilepsia canina en los últimos años, siempre sustentadas en las propuestas vigentes de la ILAE (por ej., referencias 35-38). Sin embargo, aún persisten la falta de consenso y la ausencia de un "lenguaje común" entre los neurólogos y neurocientíficos, los clínicos, los neurofarmacólogos y los neuropatólogos veterinarios y humanos. Los artículos publicados acerca de

la epilepsia en animales de compañía reflejan una variedad de modificaciones de las definiciones de epilepsia y crisis epilépticas derivadas de los documentos de clasificación de la ILAE (por ej., referencias 1, 7, 9-15, 17, 23-25, 27, 28, 30-36, 38-46). Esto ha conducido al lamentable hecho de que las diferentes publicaciones veterinarias acerca de la epilepsia reflejan las preferencias individuales de cada autor respecto de la terminología empleada, lo que puede ser confuso para el lector. Desde una perspectiva científica y educacional, la falta de uniformidad con respecto a las definiciones y la terminología representa un gran problema porque dificulta las comparaciones entre estudios de investigación y, lo que es aun más importante, impide alcanzar un entendimiento común de la epilepsia y establecer pautas profesionales estandarizadas, que pueden ayudar a los clínicos a confirmar el diagnóstico de la enfermedad y realizar las recomendaciones correspondientes a los propietarios de los animales afectados.

La terminología y la clasificación de la epilepsia deben ser herramientas fáciles de usar, confiables y válidas para el beneficio de los diferentes usuarios y el paciente.⁴⁷ Existe una "cadena de cuidados" que se extiende desde el propietario de la mascota y el clínico que brinda la atención primaria hasta los especialistas en neurología y los investigadores. El lenguaje debe ser conciso para reducir los errores y facilitar la conversación. El veterinario que da la primera opinión, al igual que el especialista, deben ser capaces de usar el marco de clasificación para manejar apropiadamente la enfermedad y comunicarse con el resto de los actores involucrados utilizando el mismo lenguaje. En la era de Internet, los propietarios también necesitan ser capaces, en la medida de lo posible, de comprender la terminología utilizada. Los científicos deben encontrar en la clasificación un instrumento pragmático y confiable para investigar la etiología, la fisiopatología y el tratamiento de la enfermedad, así como también los resultados de este último. Finalmente, la terminología debería reflejar el conocimiento actual de la enfermedad y no debería ser modifi-

cada por el mero beneficio del cambio, como ha sido recientemente enfatizado por Shorvon (2014)⁵ y otros en relación con las discusiones de la ILAE, pues podrían perderse importantes datos históricos. Además, sería conveniente mantener algunos términos consagrados por el uso que han resistido el paso de los años, en lugar de instaurar un drástico cambio de terminología derivado de discusiones académicas.⁵ Considerando estos aspectos, la clasificación y la terminología deberían satisfacer estas necesidades diferentes y a veces antagónicas, y al mismo tiempo ser adaptables a los cambios.

Es necesario reconocer algunas divergencias muy significativas cuando se aplican los términos asociados con la epilepsia humana a las mascotas veterinarias. No podemos interrogar a nuestros pacientes como en medicina humana, y la interpretación clínica de los signos relacionados con las crisis de forma invariable está restringida a la descripción del propietario y, en el mejor de los casos, a videos de escasa calidad. Normalmente, el electroencefalograma (EEG) es una herramienta poco práctica en los animales y, por lo tanto, no puede contribuir a un esquema de clasificación general, a diferencia de lo que ocurre en medicina humana. Por otra parte, algunos propietarios desisten de la investigación diagnóstica por cuestiones financieras o porque algunos procedimientos requieren anestesia general; en consecuencia, se apoyan en registros digitales (videos) para comunicar la historia de las crisis y su fenomenología y éste es el principal recurso para el diagnóstico de la epilepsia en animales de compañía (como de hecho sucede en los humanos).

Otra discrepancia entre los humanos y los animales que debería tenerse en cuenta es la evaluación del posible compromiso de la conciencia durante las crisis. Esta determinación resulta un verdadero desafío y, con frecuencia, es muy relevante en la gente a causa de la seguridad personal y pública. La clasificación de la ILAE cita la conciencia como un importante factor para el diagnóstico. En este aspecto, la medicina veterinaria está más alineada con los desafíos que asume la pediatría.



Este grupo de declaración de consenso aspira a proveer a la comunidad veterinaria de una propuesta focalizada en la clasificación de la epilepsia y las crisis epilépticas. Para asegurar la participación de todos los actores involucrados, el grupo de consenso fue conformado por neurólogos y neurocientíficos, clínicos, neurofarmacólogos y neuropatólogos humanos y veterinarios.

Propuesta

En los últimos años, la ILAE ha sido capaz de llevar la clasificación de la epilepsia humana a un nivel sofisticado como consecuencia de los avances en el diagnóstico y el descubrimiento de una cantidad creciente de mecanismos (incluidos los genéticos) que desencadenan la enfermedad. La definición de la epilepsia aceptada por la ILAE en 2005 refleja los inmensos progresos respecto de la identificación de las etiologías y el entendimiento del origen de las crisis. Una crisis epiléptica ha sido descrita como “*la ocurrencia transitoria de signos y/o síntomas debidos a una actividad neuronal cerebral excesiva y sincrónica*” y la epilepsia ha sido definida como “*un desorden cerebral caracterizado por una predisposición duradera a la generación de crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, psicológicas y sociales de esta condición. La definición de epilepsia requiere la ocurrencia de al menos una crisis epiléptica*”.³⁰ En 2010, la ILAE reformuló las definiciones perfeccionándolas aun más;²⁷ para demostrar las continuas discusiones en el seno de esta institución, recientemente se ha propuesto que la epilepsia debería ser considerada una verdadera enfermedad del cerebro.⁴⁸ Esto contradice el entendimiento previo de la epilepsia como un trastorno cerebral, o una colección de signos cerebrales. Berg y Scheffer declararon en 2011:²⁸ “estas propuestas no están destinadas a ser permanentes, sino que forman parte de una transición hacia un sistema que, en última instancia, permita la traducción significativa del conocimiento científico a la clasificación de epilepsias con propósitos clínicos y otros fines”. Aunque es necesario actualizar la clasificación

de la epilepsia veterinaria, como en medicina humana, debemos considerar con cuidado si los cambios en la terminología tienen sentido;⁵ debemos aceptar que el conocimiento científico de los mecanismos que conducen a la epilepsia en los animales de compañía actualmente no está avanzado al mismo nivel que el aplicado por la ILAE.

En las siguientes secciones, el Grupo de Trabajo Internacional de Epilepsia Veterinaria (IVETF, por su sigla en inglés) describe el conocimiento actual acerca de la epilepsia en los animales de compañía y presenta la propuesta del año 2015 para la clasificación y la terminología de las epilepsias y las crisis epilépticas. Se ha propuesto un sistema de clasificación que refleja los nuevos pensamientos de la ILAE humana, pero también respeta las raíces de la terminología aceptada y consagrada por el uso. El IVETF considera que este sistema de clasificación puede ser empleado por todos los actores involucrados. La clasificación posee 2 elementos: a) un elemento etiológico y b) una clasificación de los tipos de crisis.

Definiciones

En medicina humana, la epilepsia a menudo puede ser confirmada por medio de un EEG, aunque la gente epiléptica puede tener un EEG normal y los individuos sin epilepsia pueden presentar un EEG anormal. El uso del EEG en medicina veterinaria es actualmente de valor cuestionable en la rutina clínica; en consecuencia, nuestras definiciones deberían ser consideradas operativas y reflejar el conocimiento experto con respecto a la apariencia de las crisis epilépticas y su sintomatología. Esto no significa un gran inconveniente y, a los propósitos de la definición, es razonable (en epilepsia humana y animal) describir las crisis y la epilepsia sobre la base de la apariencia de las crisis. El lector debería consultar el glosario para obtener otras definiciones no enumeradas en el texto principal.

Crisis

El término debe usarse para cualquier evento súbito, de corta duración y

transitorio. Esto no implica que el evento sea epiléptico.

Crisis epiléptica

Manifestación de una actividad epiléptica excesiva y sincrónica de las neuronas cerebrales, usualmente autolimitante. Esto resulta en la ocurrencia transitoria de signos clínicos que pueden ser caracterizados por episodios cortos con convulsiones o características focales motoras, autonómicas o conductuales, debidas a actividad epiléptica neuronal cerebral excesiva y/o sincrónica.

Crisis reactiva

Es una crisis que ocurre como una respuesta natural del cerebro normal a un trastorno funcional transitorio (de naturaleza metabólica o tóxica), que revierte cuando la causa de la alteración es corregida. El término crisis provocada puede ser considerado como un sinónimo de crisis reactiva.

Epilepsia

La epilepsia se define como una enfermedad cerebral caracterizada por una predisposición duradera a la generación de crisis epilépticas. Usualmente se aplica esta definición cuando se presentan al menos 2 crisis no provocadas con una diferencia mínima de tiempo de 24 horas.⁴⁸

Clasificación

Históricamente, la medicina veterinaria ha trabajado con varios términos y sinónimos para los tipos de epilepsia, definidos según su etiología y sus manifestaciones fenotípicas, las que a su vez son definidas por la distribución de la actividad eléctrica anormal en el cerebro. El desarrollo de las clasificaciones de la ILAE y los cambios en la terminología de la epilepsia veterinaria a través del tiempo se detallan en las **tablas 1 y 2**.

Tipos de epilepsia definidos por su etiología

Epilepsia idiopática

El término epilepsia idiopática (si se define como idiopática aquella en-



fermedad con entidad propia, per se) debe ser considerado como general y abarcativo y puede ser subclasificado en 3 grupos que reflejan los avances en el área del conocimiento de la enfermedad:

1. Epilepsia idiopática (epilepsia genética): cuando se ha identificado un gen causal de la epilepsia o se han confirmado los antecedentes genéticos.
2. Epilepsia idiopática (presunta epilepsia genética): cuando existe evidencia de una influencia genética apoyada por una alta prevalencia racial (más del 2%), análisis genealógicos y/o acumulación de individuos epilépticos en una misma familia.*†
3. Epilepsia idiopática (de causa desconocida): cuando la naturaleza de la causa subyacente permanece desconocida y no existe evidencia de epilepsia estructural.

Epilepsia estructural

La epilepsia estructural está caracterizada por la ocurrencia de crisis epilépticas provocadas por patologías cerebrales intracraneanas, como trastornos vasculares, inflamatorios/infecciosos, traumáticos, del desarrollo, neoplásicos y degenerativos, confirmados mediante pruebas de diagnóstico por imágenes, análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR), pruebas de ADN o hallazgos

* Shorvon estableció en 2014:4 "parece probable que las influencias genéticas en la epilepsia idiopática sean complejas e involucren múltiples genes, interacciones entre genes (genes epistáticos) e interacciones entre genes y el medio ambiente (epigenética)".

† Una lista de razas con una alta incidencia o prevalencia de epilepsia en comparación con los antecedentes de la población canina general puede encontrarse en la referencia de Hülsmeier y colaboradores.²⁶ El lector debería considerar que el estado de la epilepsia entre razas puede fluctuar a lo largo del tiempo y, además, puede estar influenciado por diferencias entre países (por ej., debidas a preferencias con respecto a las líneas raciales populares).

El lector debería consultar la propuesta de consenso sobre el abordaje diagnóstico de la epilepsia en perros⁴⁹ para obtener mayor información respecto del protocolo de diagnóstico.

posmortem (véase la propuesta de consenso sobre el abordaje diagnóstico de la epilepsia en perros).⁴⁹ La epilepsia mioclónica progresiva o enfermedad de Lafora podría ser clasificada como epilepsia estructural porque el defecto genético resulta en una enfermedad de almacenamiento que altera la estructura cerebral y porque las crisis epilépticas asociadas con los cambios estructurales cerebrales son uno de los múltiples signos clínicos y neurológicos asociados con la enfermedad de almacenamiento primaria.⁵⁰

Clasificación según la semiología de las crisis (según el tipo de crisis)

Crisis epilépticas focales

Las crisis epilépticas focales se caracterizan por la presentación de signos motores lateralizados y/o regionales, autonómicos o conductuales, solos o combinados. El inicio ictal es constante de una crisis epiléptica a otra. Las crisis focales pueden tener una localización discreta o distribuirse de forma más extendida. Pueden originarse en estructuras subcorticales, con patrones de propagación preferenciales que pueden comprometer el hemisferio contralateral. En las crisis focales, la actividad eléctrica anormal se origina en un grupo localizado de neuronas o una red neuronal en uno de los hemisferios. Los signos clínicos reflejan las funciones del área involucrada.

Las crisis epilépticas focales pueden presentarse como:

- Motoras: fenómeno motor episódico focal (por ej., espasmos faciales, sacudidas repetidas de la cabeza, parpadeo rítmico, movimientos involuntarios de la musculatura facial o movimientos repetidos de una extremidad).
- Autonómicas: con componentes parasimpáticos y epigástricos (por ej., pupilas dilatadas, hipersalivación o vómitos).
- Conductuales: actividad crítica focal, que en los humanos puede representar un fenómeno psíquico y/o sensorial y en los animales puede resultar en un cambio de conducta episódico y corto (por ej., ansiedad, inquietud,

reacciones de temor inexplicables, demandas de atención anormales o apego excesivo hacia el propietario).

Crisis epilépticas generalizadas

Las crisis epilépticas generalizadas se caracterizan por el compromiso bilateral (compromiso de ambos lados del cuerpo y, por lo tanto, de ambos hemisferios). Pueden ocurrir solas o evolucionar a partir de una crisis inicialmente focal. En los perros y gatos, se presentan predominantemente como crisis tónicas, clónicas o tónico-clónicas. Como regla, el animal pierde la conciencia durante la crisis epiléptica convulsiva (son excluidas las crisis mioclónicas). También pueden ocurrir salivación, micción o defecación, excepto con las crisis mioclónicas.

Las crisis epilépticas generalizadas convulsivas que resultan en actividad motora bilateral pueden ser:

- Tónico-clónicas.
- Tónicas.
- Clónicas.
- Mioclónicas: sacudidas rítmicas que afectan usualmente ambos lados del cuerpo.

Las crisis epilépticas generalizadas no convulsivas pueden ser:

- Atónicas: también llamadas caídas repentinas o "drop attack". Se deben a una pérdida súbita y general del tono muscular que usualmente provoca el colapso del animal.

Crisis epilépticas focales con evolución a crisis epilépticas generalizadas

Las crisis epilépticas focales pueden propagarse desde un compromiso cerebral regional inicial a un compromiso bilateral. Las crisis pueden empezar con signos motores, autonómicos y/o conductuales, que se transforman rápidamente en un estadio convulsivo con actividad tónica, clónica, tónica-clónica y pérdida de conciencia. Éste es el tipo de crisis más frecuentemente observado en los perros. El inicio de la crisis epiléptica focal a menudo es muy corto (segundos a minutos) y suele ser seguido por una generalización secundaria con convulsiones. El inicio focal puede



Tabla 1. Terminología veterinaria y sus enmiendas más comunes a lo largo del tiempo

	Terminología antigua	Terminología actualmente en uso	Terminología veterinaria sugerida en 2015
CRISIS EPILÉPTICAS			
<p>Crisis epiléptica con signos clínicos que indican actividad con inicio focalizado en una región cerebral</p> <p>Pueden presentarse con signos motores, autonómicos o conductuales, solos o en combinación</p>	<p>Petit mal Aura</p>	<p>Crisis parcial/focal - Simple (conciencia preservada) - Compleja (conciencia comprometida)</p>	<p>Crisis epiléptica focal*</p>
<p>Crisis epiléptica con signos clínicos que indican actividad con compromiso de ambos hemisferios cerebrales desde el inicio</p> <p>En perros y gatos las crisis se presentan predominantemente como convulsiones inmediatas y pérdida de conciencia. También puede ocurrir salivación, micción y defecación. Menos frecuentemente ocurren crisis atónicas o mioclónicas</p>	<p>Grand mal (implicando siempre convulsiones)</p>	<p>Crisis primariamente generalizadas</p>	<p>Crisis epiléptica generalizada</p>
<p>Crisis epiléptica que empieza en una región cerebral localizada y luego se disemina comprometiendo ambos hemisferios cerebrales</p> <p>En perros y gatos las crisis comienzan con signos motores, autonómicos o conductuales, rápidamente seguidos por convulsiones, en las que con frecuencia ocurre salivación, micción y defecación</p>	<p>Crisis parcial con generalización secundaria (crisis secundariamente generalizada)</p>	<p>Crisis focal con generalización secundaria</p>	<p>Crisis focal con evolución a crisis generalizada</p>
EPILEPSIA			
<p>Epilepsia clasificada por etiología</p>	<p>Epilepsia primaria - Epilepsia en la que no se sospecha patología estructural cerebral</p>	<p>Epilepsia idiopática - Epilepsia en la que no se sospecha patología estructural cerebral. Puede haber un componente genético involucrado</p>	<p>Epilepsia idiopática - Base genética probada - Base genética sospechada - Causa desconocida sin indicio de patología estructural</p>
<p>Epilepsia clasificada por etiología</p>	<p>Epilepsia secundaria o adquirida - Causada por patología cerebral identificada</p>	<p>Epilepsia sintomática - Causada por patología cerebral identificada</p>	<p>Epilepsia estructural - Causada por patología cerebral identificada</p>
<p>Epilepsia clasificada por etiología</p>	<p>Epilepsia criptogénica - Causa oculta</p>	<p>Epilepsia probable o posiblemente sintomática - Causa sintomática sospechada, que sin embargo permanece oculta</p>	<p>Epilepsia de causa desconocida</p>

* Se refiere a nuestra capacidad para evaluar si la conciencia no está comprometida o lo está (formalmente denominadas crisis focales y complejas, respectivamente). El IVETF recomienda no esforzarse en interpretar como alteración de la conciencia aquellas crisis focales en las que el perro parece confundido, es incapaz de reconocer al propietario o no responde a las órdenes porque estas características no pueden investigarse objetivamente en los animales.



Tabla 2. Evolución de la clasificación de la ILAE

ILAE 1981 y 1989	ILAE 2010	Berg y Scheffer 2011 ²⁸
Las crisis generalizadas son aquellas en las cuales las primeras manifestaciones clínicas y el EEG indican el compromiso inicial de ambos hemisferios	Las crisis generalizadas se conceptualizan como las que se originan en algún punto, dentro de redes neuronales bilateralmente distribuidas, y se diseminan rápidamente en todo el cerebro. Tales redes pueden incluir estructuras corticales y subcorticales, pero no necesariamente abarcan la totalidad de la corteza cerebral. Una crisis generalizada puede ser asimétrica.	
Las crisis focales (antes definidas como parciales) son aquellas en las cuales las primeras manifestaciones clínicas y el EEG indican la activación inicial de un sistema de neuronas limitado a una parte de un hemisferio cerebral	Las crisis focales se conceptualizan como las que se originan en algún punto dentro de redes neuronales limitadas a un hemisferio cerebral. Pueden tener una localización discreta o distribuirse más difusamente. Pueden originarse en las zonas cortical o subcortical. El comienzo ictal es constante de una crisis a otra, con patrones de propagación preferenciales que pueden involucrar el hemisferio contralateral. El Glosario de Semiología Ictal ⁵¹ provee un vocabulario inicial que –aunque precisa revisión y ampliación– es un ejemplo del tipo de “diccionario” necesario para la discusión de la semiología de las crisis. No sólo permite sino que requiere una mayor precisión en la descripción de las crisis. Términos como hipermotora, acinéctica, versiva, hemiconvulsiva, con capacidad de respuesta o con mantenimiento de la conciencia aportan mucha más información acerca de las manifestaciones de la crisis que los términos parcial simple o compleja	
Epilepsia idio-pática: aquella sin otra causa subyacente más que una posible predisposición genética	Epilepsia genética: aquella entendida como el resultado directo de un defecto genético conocido o sospechado y cuyo signo cardinal son las crisis. El reconocimiento de su base genética debe ser sustentado por evidencias específicas (estudios genéticos moleculares o estudios familiares apropiadamente diseñados)	Genética: la epilepsia es el resultado directo de una causa genética. Idealmente, deberían ser identificados un gen y sus mecanismos; sin embargo, el término también puede aplicarse a síndromes electroclínicos respecto de los cuales los estudios de segregación familiar o con mellizos muestran evidencia clínica reproducible de una base genética (por ej., epilepsias genéticas generalizadas). Actualmente, las canalopatías son el mejor ejemplo de epilepsias genéticas. En última instancia, se espera que las causas de las epilepsias sean identificadas por los mecanismos involucrados (canalopatías, defectos en la cadena mitocondrial respiratoria, etc.)
Epilepsia sintomática: aquella que es consecuencia de un trastorno conocido o sospechado del sistema nervioso central	Epilepsia estructural o metabólica: aquella que es secundaria a una condición estructural o metabólica distintiva. Este trastorno estructural o metabólico puede tener origen adquirido o genético (como es el caso de las malformaciones del desarrollo cortical o ciertos desórdenes metabólicos)	Estructural-metabólica: la epilepsia es el resultado de una condición metabólica o estructural separada. Los términos estructural y metabólica se combinaron para separarlos del concepto de genética y porque a menudo ambos son inseparables. Hay que tener en cuenta que algunas lesiones cerebrales, incluidas las malformaciones del desarrollo cortical, a menudo tienen causas genéticas, al igual que la mayoría de los trastornos metabólicos. La distinción entre “epilepsia genética” y epilepsia debida a una causa estructural-metabólica está lejos de ser perfecta, pero se anticipan caracterizaciones más específicas de las causas en los próximos años



Tabla 2. Evolución de la clasificación de la ILAE^(cont.)

ILAE 1981 y 1989	ILAE 2010	Berg y Scheffer 2011 ²⁸
Epilepsia criptogénica: se refiere a un trastorno cuya causa está oculta o encriptada; se presume que es sintomática	Epilepsia de causa desconocida: la naturaleza de la causa subyacente aún no se conoce. Podría tener una base genética fundamental (por ej, una canalopatía no reconocida previamente) o ser consecuencia de un trastorno estructural o metabólico todavía no identificado	Desconocida: simple y llanamente, este concepto indica ignorancia de la causa y la necesidad de llevar a cabo más investigaciones para identificarla. A diferencia de la epilepsia criptogénica (presuntamente sintomática) no es motivo de presunciones ni requiere explicación o interpretación

ser difícil de detectar debido a su naturaleza breve. Cuando se obtiene la anamnesis, los propietarios deben ser interrogados sobre lo que ocurre (si es que algo sucede) antes de las convulsiones (véase la referencia 49 para obtener mayor información sobre el abordaje diagnóstico).

Descripción semiológica de una crisis epiléptica

Si la clasificación se realiza de acuerdo con el tipo de crisis, tiene sentido contar con una manera sistemática de describirlas. La evolución de la crisis en el tiempo es lo más importante.

Fases asociadas con las crisis epilépticas

La crisis epiléptica comprende el ictus (actividad crítica), que es seguido por una fase posictal (en la que la función cerebral normal es restablecida). El ictus puede consistir en una crisis epiléptica generalizada solamente o una crisis focal que evoluciona a una crisis generalizada. En la fase posictal, el cerebro retorna a su funcionamiento normal. La fase posictal puede ser muy corta o puede durar muchas horas y hasta días. Típicamente, el animal se encuentra desorientado y puede presentar anormalidades de comportamiento (por ej., vocalización repetida o locomoción compulsiva sin evitar obstáculos), manifestar cansancio, ataxia, hambre o sed, expresar necesidad de orinar o defecar o parecer exhausto y dormir por un largo período. También puede presentar ceguera o agresividad posictal.

Pródromo

En algunos animales (aunque no es común), el período ictal puede estar precedido por el llamado pródromo, un cambio prolongado (de horas a días de duración) en el temperamento que es indicador de crisis venideras. Los humanos, por ejemplo, pueden experimentar durante horas o días irritabilidad, retraimiento u otros trastornos emocionales. En los perros, los signos prodrómicos descritos con más frecuencia son intranquilidad, ansiedad, aparente irritabilidad (por ej., con agresión que no es habitual hacia otras mascotas) o exceso de apego o demanda de atención, que el propietario identifica como indicadores de una futura crisis. El pródromo (si está presente) puede ser una importante ventana terapéutica para una terapia de pulsos. Los signos prodrómicos deben diferenciarse de los signos de las crisis focales; mientras que los primeros se caracterizan por su naturaleza prolongada, los signos de las crisis focales que se manifiestan solos o antes de una crisis generalizada siempre son de breve duración (segundos a minutos).

La conciencia durante las crisis epilépticas focales

Durante las crisis focales puede haber grados variables hasta ningún tipo de compromiso de la conciencia. Sin embargo, el IVETF propone no realizar ningún intento por determinar si la conciencia no está alterada o lo está (lo que antes se describía como crisis focal [o parcial] simple o compleja, respectivamente). Aunque en los animales puede parecer que la conciencia está compro-

metida (se los ve despiertos, pero desorientados, y pueden ser incapaces de reconocer al propietario o no responder a las órdenes), no es posible establecer esto de manera objetiva. Siempre será una interpretación subjetiva, ya que los animales no pueden comunicar lo que están experimentando. Por lo tanto, no tiene sentido subclasificar las crisis epilépticas focales según el estado de conciencia.

Glosario modificado de la terminología descriptiva de la semiología ictal de acuerdo con las recomendaciones de la ILAE (basado en el trabajo de Blume y col.)⁵¹

El glosario de la terminología descriptiva fue discutido por el IVETF en 2014. La mayoría del grupo (>50% del IC 95% de 14 calificadores) sintió que también pueden ser usados para describir la semiología ictal los siguientes términos:

Términos generales

- 1. Semiología.** Rama de la lingüística que se ocupa de los signos clínicos.
- 2. Crisis epiléptica.** Manifestación de actividad epiléptica sincrónica, excesiva y usualmente autolimitante de las neuronas del cerebro. Esto resulta en una ocurrencia transitoria de signos que pueden describirse como episodios cortos con convulsiones o con características motoras, autonómicas o conductuales, debidos a una actividad epiléptica anormalmente excesiva o sincrónica de las neuronas cerebrales.



3. Ictus. Fenómeno neurológico súbito, como un infarto cerebral o una crisis epiléptica.

4. Epilepsia. Se define como una enfermedad del cerebro caracterizada por una predisposición duradera a la generación de crisis epilépticas. Esta definición se aplica en la práctica cuando se presentan al menos 2 crisis epilépticas no provocadas en un intervalo superior a 24 horas.

5. Crisis epiléptica focal. Se conceptualiza como aquella que se origina dentro de redes neuronales limitadas a un hemisferio cerebral. Puede tener localización discreta o distribuirse más difusamente. Puede originarse en estructuras subcorticales. Para cada tipo de crisis epiléptica el comienzo ictal es constante de una crisis a otra, con patrones de propagación preferenciales que pueden involucrar el hemisferio contralateral.²⁷

6. Crisis epiléptica generalizada. Es una crisis epiléptica cuya semiología inicial indica –o es compatible con– más que un compromiso mínimo de ambos hemisferios. Se conceptualiza como aquella crisis que se origina en algún punto dentro de redes neuronales bilateralmente distribuidas y se disemina rápidamente en todo el cerebro.²⁷

7. Convulsión. Principalmente, un término lego. Episodios de contracciones musculares anormales y excesivas, usualmente bilaterales, que pueden ser sostenidas o interrumpidas.

Términos que describen la semiología de las crisis epilépticas

Son descriptores de las crisis, a menos que se especifique lo contrario.

1. Motor. Involucra los músculos esqueléticos, lo que resulta en cualquier manifestación fenotípica. El evento motor podría consistir en un incremento (positivo) o una disminución (negativo) de la contracción muscular para producir un movimiento. A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos son adjetivos que califican a “crisis” o “crisis motora” (por ej., “crisis tónica motora” o “cri-

sis distónica”) y cuyas definiciones usualmente pueden ser entendidas como precedidas por: “se refiere a...”

Tónico. Un incremento sostenido en la contracción muscular que dura entre unos pocos segundos y minutos.

Versivo. Una desviación lateral forzada, sostenida y conjugada de los ojos, las cabeza y/o el tronco.

Distónico. Contracciones sostenidas y simultáneas de músculos agonistas y antagonistas, que producen movimientos atetoides o de torsión y, cuando son prolongadas, pueden generar posturas anormales.

Mioclónico (adjetivo); **mioclon** (sustantivo). Contracciones involuntarias, súbitas y breves (duran menos de 100 mseg) de un solo músculo o grupos musculares de topografía variable (axial, apendicular proximal o distal).

Clónico. Mioclonos que se repite regularmente a una frecuencia aproximada de 2-3 segundos, involucra el mismo grupo muscular y es prolongado. Sinónimo: mioclonos rítmico.

Tónico-clónico. Una secuencia compuesta por una fase tónica seguida de una fase clónica. Pueden observarse variantes como clónico-tónico-clónico.

Crisis epiléptica generalizada tónico-clónica (previamente, crisis de tipo “grand mal”) (sustantivo). Contracciones tónicas simétricas y bilaterales, que son seguidas por contracciones clónicas bilaterales de músculos somáticos y usualmente se asocian con fenómenos autonómicos.

Atónico. Una pérdida o disminución súbita del tono muscular, que aparentemente no es precedida por eventos tónicos o mioclónicos, tiene una duración de 1-2 segundos o más e involucra la musculatura de la cabeza, el tronco, la mandíbula o los miembros.

Sincrónico/asincrónico. Eventos motores que ocurren (o no) al mismo tiempo o a la misma velocidad en un conjunto de partes del cuerpo.

Automatismo (sustantivo). Una

actividad motora repetitiva, más o menos coordinada, que por lo general ocurre con alteración cognitiva, motivo por el cual el paciente no recuerda el evento. A menudo se asemeja a un movimiento voluntario y puede consistir en una continuación inapropiada de una actividad motora preictal.

Los siguientes adjetivos son empleados habitualmente para modificar el término automatismo:

Oroalimentario. Lamido o fruncimiento de labios, masticación, rechinar de dientes o salivación.

Pedal. Indica principalmente el compromiso uni o bilateral de un componente distal. Usualmente, movimientos de marcha.

2. No motor.

Aura* (sustantivo). Un fenómeno ictal subjetivo que, en determinados pacientes, puede preceder a una crisis observable; si ocurre sola constituye una crisis sensorial. Puede resultar en cambios conductuales como miedo, agresión, comportamiento de búsqueda, demanda de atención, sensaciones corporales.

Autonómico. Una sensación compatible con compromiso del sistema nervioso autónomo, incluidas las

* ¿Qué es un aura? Con frecuencia los propietarios comunican que pueden predecir una crisis motora pues determinados signos específicos y reconocibles aparecen repetidamente segundos o minutos antes de una convulsión. El término aura ha sido usado en el pasado para describir una advertencia de convulsiones. Tiene su origen en la epileptología humana y en las clasificaciones antiguas de la ILAE se lo usaba “para indicar sintomatología que comprende fenómenos sensoriales subjetivos, así como también signos vegetativos (por ej., sensaciones epigástricas que acompañan la epilepsia mesial temporal)” y, por lo tanto, no incluye fenómenos motores. El IVETF recomienda evitar el uso del término aura en medicina veterinaria. Los signos que ocurren como una primera indicación de actividad crítica (marcando el inicio del ictus) y son interpretados por el propietario del perro como signos de advertencia son en sí mismos el inicio de una crisis focal y deben ser referidos como tal.



funciones cardiovascular, gastrointestinal, sudomotora, vasomotora y termorreguladora. En los animales de compañía, se observan con frecuencia salivación, midriasis, micción y/o defecación.

3. Modificadores somatotópicos.

Lateralidad.

Unilateral. Compromiso exclusivo o virtualmente exclusivo de un solo lado, como un fenómeno motor, sensorial o autonómico.

Hemi-. Prefijo para otros descriptores (por ej., hemiclónico).

Generalizado (sinónimo: bilateral). Más que un compromiso mínimo de cada lado, como un fenómeno motor o autonómico.

El componente motor puede ser calificado, además, como:

Asimétrico. Clara distinción en la cantidad y/o la distribución de la actividad en ambos lados del cuerpo.

Simétrico. Virtual igualdad bilateral en este aspecto.

Parte corporal. Se refiere al compromiso de una región, como miembros, cara, tronco y otros.

Axial. Involucra el tronco, con el cuello incluido.

Apendicular proximal. Significa compromiso que se extiende desde los hombros hasta los metacarpos o desde la cadera hasta los metatarsos.

Apendicular distal. Indica compromiso de carpos/tarsos hacia distal.

4. Modificadores y descriptores de la presentación de la crisis epiléptica.

Los siguientes términos se nombran como adjetivos, a menos que se especifique que se enumeran de acuerdo con su uso principal (sustantivo, verbo).

Incidencia (sustantivo). Se refiere al número de crisis epilépticas en un período determinado o el número de crisis diarias o por unidad de tiempo.

Regular/irregular. Intervalos constantes (inconstantes) o pre-

decibles (no predecibles, caóticos) entre eventos ictales.

Crisis agrupadas (en racimo). Incidencia de crisis epilépticas en un período determinado (generalmente uno o unos pocos días), que excede el promedio de incidencia en un período prolongado para un paciente determinado. Las crisis agrupadas o en racimo pueden definirse clínicamente como dos o más crisis en un período de 24 horas.

Factor provocativo (sustantivo). Elemento endógeno o exógeno transitorio y esporádico capaz de incrementar la incidencia de crisis en un paciente con epilepsia crónica y de provocar crisis en individuos susceptibles no epilépticos.

Reactiva. Una crisis reactiva es la que ocurre como una respuesta natural del cerebro normal a un trastorno funcional transitorio (de naturaleza tóxica o metabólica), que revierte



Fabricante de instrumental veterinario



Hugo Castro e Hijos

Fabricante de instrumental veterinario



- Traumatología
- Carritos Ortopédicos
- Cirugía
- Clínica
- Odontología
- Equipamiento



Tel./Fax: (54-11)4763-0420
 Cel.: (54-11)155-958-8097
 (54-11)156-568-0420

www.castroehijos.com.ar
castroehijos@ciudad.com.ar
ventas@castroehijos.com.ar



cuando su causa es corregida. El término crisis provocada puede ser considerado como sinónimo de crisis reactiva.

Refleja. Crisis que, según evidencia objetiva y constante, es desencadenada por un estímulo aferente específico o una actividad del paciente. El estímulo aferente puede ser elemental, es decir, no estructurado (lucos destellantes, sobresaltos, sonido monótono), o elaborado, es decir, estructurado (una sinfonía). La actividad puede ser elemental, como por ejemplo, motora (un movimiento).

5. Duración. El tiempo que transcurre entre el comienzo de las manifestaciones de la crisis epilépticas (por ej., signos de crisis focal o convulsiones del cuerpo entero) y la finalización de la actividad epiléptica experimentada u observada. No incluye las premoniciones inespecíficas de la crisis ni el estado posictal.

Estado epiléptico. Una crisis epiléptica que no muestra signos clínicos de detención después de una duración mayor que la que se observa en la mayoría de los pacientes que sufren crisis de este tipo, o crisis epilépticas recurrentes sin retorno interictal a la función basal del sistema nervioso central. El estado epiléptico puede definirse clínicamente como: a) más de 5 minutos de actividad crítica continua; o b) 2 o más crisis epilépticas discretas con recuperación incompleta de la conciencia entre sí (para las crisis convulsivas generalizadas).

6. Severidad. Una evaluación de los múltiples componentes de una crisis epiléptica por parte de los observadores y el paciente.

La evaluación de los componentes por parte del observador incluye principalmente: duración, extensión del compromiso motor, pérdida de la capacidad de interactuar con el medio ambiente durante el período interictal, máximo número de crisis por unidad de tiempo.

7. Pródromo. Un fenómeno preictal. Una alteración clínica subjetiva u objetiva que anticipa el comienzo de la crisis epiléptica, pero no forma parte de ella. El pródromo es un evento de larga duración (horas a días) y no debe ser confundido con los signos iniciales de una crisis focal, los cuales son muy breves (segundos a minutos).

8. Fenómeno posictal. Una anomalía clínica transitoria de la función del sistema nervioso central, que aparece o se vuelve más acentuada cuando los signos clínicos del ictus han desaparecido.

Fenómeno de lateralización (TODD'S o bravais). Cualquier alteración unilateral posictal relacionada con funciones motoras, somatosensoriales y/o integradoras, incluidas las funciones visual, auditiva o somatosensitiva.

Fenómeno de no lateralización. Cambios conductuales como miedo, agresión, apetito incrementado.



**Laboratorio veterinario
de estudios histopatológicos**
Dra. Duchene

**Procesamiento *flash*
de histopatología**
entrega de resultados en 72 hs. hábiles

buscanos en  www.laboduchene.com 



Propuesta de consenso del IVETF Abordaje diagnóstico de la epilepsia en perros

Luisa De Risio, Sofie Bhatti, Karen Muñana, Jacques Penderis, Veronika Stein, Andrea Tipold, Mette Berendt, Robyn Farquhar, Andrea Fischer, Sam Long, Paul JJ. Mandigers, Kaspar Matiasek, Rowena MA Packer, Akos Pakozdy, Ned Patterson, Simon Platt, Michael Podell, Heidrun Potschka, Martí Pumarola Batlle, Clare Rusbridge y Holger A. Volk*

* Animal Health Trust, Lanwades Park, Suffolk, Reino Unido. E-mail: luisa.derisio@aht.org.uk

Antecedentes

Una crisis epiléptica es "la ocurrencia de signos transitorios debido a una actividad neuronal anormalmente excesiva o sincrónica en el cerebro",¹ que puede manifestarse de diferentes maneras y ser causada por una variedad de etiologías subyacentes. La epilepsia se define como una enfermedad del cerebro caracterizada por una predisposición duradera a generar crisis epilépticas. Esta definición generalmente se aplica de forma práctica como la ocurrencia de 2 o más crisis epilépticas no provocadas con una diferencia de al menos 24 horas.²

El término epilepsia idiopática ha sido utilizado en una variedad de escenarios en la bibliografía veterinaria y en el ámbito de la práctica clínica. En coincidencia con una propuesta de revisión de la clasificación recientemente debatida por la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE, por su sigla en inglés),³ se ha sugerido que el término idiopático también sea remplazado en la bibliografía veterinaria.⁴ En consecuencia, se introdujo el término epilepsia genética para hacer referencia a la epilepsia que ocurre como resultado directo de un defecto genético conocido o fuertemente sospechado, y cuyo principal signo clínico son las crisis epilépticas.

En general, las epilepsias genéticas no se asocian con lesiones cerebrales estructurales ni con déficits neurológicos identificables y tienen un inicio dependiente de la edad. Se ha propuesto el término epilepsia desconocida para hacer referencia a la epilepsia cuyas causas subyacentes se desconocen.^{3,4} Sin embargo, un artículo más reciente describe cómo la sustitución del término "idiopático" por "genético" puede conducir a malas interpretaciones y define la epilepsia idiopática como una epilepsia de origen predominante o presumiblemente genético, sin evidencia de anomalías neuroanatómicas o neuropatológicas u otras enfermedades subyacentes relevantes.⁵ En la propuesta de consenso sobre la clasificación y la terminología de la epilepsia (véase el informe de consenso correspondiente), el Grupo de Trabajo Internacional de Epilepsia Veterinaria (IVETF, por su sigla en inglés) explica el motivo por el que recomienda que se conserve el término epilepsia idiopática, a la define como una enfermedad en sí misma, per se. El origen genético de la epilepsia idiopática es sustentado por pruebas genéticas (cuando están disponibles) y la influencia genética es respaldada por una alta tasa de prevalencia racial (>2%), análisis genealógicos y/o

acumulación familiar de individuos epilépticos. No obstante, en el ámbito clínico, el diagnóstico de la epilepsia idiopática continúa realizándose por exclusión tras las investigaciones diagnósticas en busca de las causas de las crisis reactivas y la epilepsia estructural.

Hasta la fecha se han utilizado diferentes criterios para diagnosticar la epilepsia idiopática. La mayoría de los estudios veterinarios han utilizado como criterios diagnósticos mínimos el antecedente de crisis epilépticas recurrentes y la ausencia de hallazgos significativos en los exámenes clínico y neurológico interictales, el hemograma completo y el perfil de bioquímica sérica. Sin embargo, los parámetros exactos incluidos en el perfil de bioquímica varían entre los estudios y las instituciones. La edad de inicio de las crisis no se ha utilizado de manera constante como criterio diagnóstico y, cuando lo ha sido, los rangos han variado: 1 a 5 años, 6 meses a 5 años o 6 meses a 6 años. La ausencia de anomalías en las imágenes del cerebro obtenidas por resonancia magnética (RM) y el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) tampoco se ha empleado con constancia como criterio diagnóstico y ha habido una gran variabilidad en los protocolos de RM. Se ha sugerido realizar



un seguimiento por un período de 1 a 3 años para confirmar la falta de desarrollo de deficiencias neurológicas interictales y, así, sustentar aun más el diagnóstico de la epilepsia idiopática, en particular cuando no se lleva a cabo una RM.⁶⁻⁸

La siguiente propuesta de consenso ha sido elaborada para mejorar la consistencia del diagnóstico de la epilepsia idiopática entre las distintas instituciones y los diferentes estudios clínicos.

Criterios para el diagnóstico de las crisis epilépticas

El abordaje diagnóstico del paciente que llega al consultorio con antecedentes de presuntas crisis epilépticas incorpora dos pasos fundamentales:

1. Establecer si los eventos que el animal padece representan verdaderas crisis epilépticas o son compatibles con un trastorno paroxístico episódico diferente.
2. Identificar la causa subyacente de la crisis epiléptica.

¿El animal está teniendo crisis epilépticas?

Primero que todo, el clínico necesita determinar si el perro realmente está teniendo crisis epilépticas. Una detallada y precisa anamnesis es la base para la evaluación del paciente con crisis.⁹ El dueño del perro epiléptico debería completar un cuestionario estandarizado sobre epilepsia (disponible en (<http://www.biomedcentral.com/content/supplementary/s12917-015-0462-1-s1.doc>) y obtener, si fuese posible, secuencias de video. Esta información puede ayudar al clínico a aclarar la naturaleza del evento (por ej., crisis epiléptica versus otro evento paroxístico episódico) y su fenotipo. Numerosos trastornos pueden resultar en eventos paroxísticos episódicos, que pueden asemejarse a crisis epilépticas. Una revisión detallada de los trastornos paroxísticos del movimiento, así como de otros eventos que pueden parecerse a crisis epilépticas, está más allá del alcance de este artículo de consenso y se puede encontrar en otros trabajos.^{10,11} El objetivo principal de esta sección es determinar los criterios que permiten diferenciar las crisis epilépticas de otros eventos paroxísticos episódicos no epilépticos (tabla 1).

Un examen clínico y neurológico completo puede ayudar a identificar anomalías sugerentes de procesos mórbidos subyacentes, incluidos alteraciones del sistema cardiovascular en perros con síncope y signos clínicos de enfermedad neuromuscular, disfunción vestibular o enfermedad prosencefálica.

Los trastornos paroxísticos del movimiento o discinesias paroxísticas comprenden contracciones musculares anormales, súbitas e involuntarias de un grupo de músculos esqueléticos, que se repiten de forma episódica. Estos paroxismos pueden ser difíciles de diferenciar de las crisis epilépticas, particularmente de las crisis epilépticas y, en particular, de las crisis motoras focales. Con frecuencia, los animales afectados por trastornos del movimiento son normales entre los episodios. La ausencia de otros signos clínicos durante los eventos, incluidos signos autonómicos, cambios en la conciencia y anomalías en el electroencefalograma (EEG), sustentan el diagnóstico de los trastornos paroxísticos del movimiento.¹⁰ Sin embargo, las crisis epilépticas focales también pueden ocurrir sin alteraciones concurrentes de la conciencia o signos autonómicos y, habitualmente, el EEG es difícil de realizar en la clínica diaria. En un estudio reciente que evaluó la utilidad diagnóstica de los EEG interictales de corto tiempo en perros epilépticos bajo anestesia general con propofol y el relajante muscular bromuro de rocuronio, se detectó actividad interictal epileptiforme sólo en el 25% de perros con epilepsia idiopática.¹² La reseña y la edad de inicio de los episodios paroxísticos pueden ayudar a establecer su naturaleza. Ciertos trastornos del movimiento son específicos de raza, generalmente ocurren en perros jóvenes y tienen un fenotipo que puede ser bien caracterizado.¹⁰ Por el momento se ha identificado el defecto genético asociado (deleción en el gen *BCAN*) solamente en perros Cavalier King Charles spaniel con discinesia paroxística inducida por el ejercicio (también conocida como caídas episódicas).^{13,14} Se están realizando investigaciones genéticas en otras razas. La identificación de las mutaciones genéticas causales de trastornos del movimiento específicos de raza mejorará significativamente nuestra capacidad de diagnosticar estas condiciones. Curiosamente, ciertas

mutaciones específicas en pacientes humanos con discinesias también podrían estar asociadas con crisis epilépticas o una alta incidencia de trastornos epilépticos en sus parientes.¹⁵

Se ha sugerido una predisposición genética a la epilepsia idiopática en numerosas razas caninas¹⁶ y la existencia de antecedentes familiares de crisis epilépticas recurrentes o epilepsia idiopática debería reforzar la sospecha de esta enfermedad, aunque siempre se deben llevar a cabo procedimientos diagnósticos para excluir otras etiologías. Las crisis epilépticas generalizadas típicamente ocurren durante el reposo o el sueño, duran menos de 5 minutos y normalmente son seguidas por manifestaciones clínicas anormales (signos postictales), que incluyen desorientación, inquietud, deambulación, letargia, sueño profundo, hambre, sed, ataxia, déficits propioceptivos y, menos comúnmente, conducta agresiva y ceguera. La presencia de deterioro de la conciencia (por ej., alteración del estado de alerta y la capacidad de respuesta al medio ambiente y los estímulos), compromiso muscular orofacial, signos autonómicos y convulsiones durante el ictus respaldan la clasificación de los episodios como crisis epilépticas. Durante el período ictal (sobre todo durante la fase de crisis epiléptica generalizada), el animal no puede ser distraído y el propietario no puede alterar el curso del evento mediante la manipulación. Por el contrario, los perros con trastornos paroxísticos del movimiento tienden a seguir durante el evento con la actividad que estaban realizando previamente (por ej., jugar), y el propietario puede alterar el curso del episodio paroxístico con su intervención. Por ejemplo, en un estudio con perros Doberman con temblores idiopáticos de la cabeza, la mayoría de los propietarios informaron que podían interrumpir de manera constante cada uno de los episodios. En algunos casos, acariciar al perro, hablarle o pedirle que se levante era suficiente para interrumpir los temblores. En otros casos, era necesario un estímulo más fuerte (ofrecerle el juguete o el bocadillo favoritos, animarlo con fervor o proponerle dar un paseo) para interrumpir los movimientos paroxísticos.¹⁷ Del mismo modo, en un estudio con perros Bulldog inglés con temblores idiopáticos de la cabeza, varios propietarios comunicaron



que la distracción o las golosinas generalmente eran suficientes como para alterar o detener los episodios.¹⁸

Un estudio reciente puso de relieve el desafío que supone la diferenciación entre eventos paroxísticos epilépticos y no epilépticos. Este estudio investigó el nivel de acuerdo entre veterinarios (tanto especializados como no especializados en neurología) en la descripción y la clasificación de videos que registraban eventos paroxísticos en caninos y felinos. Los observadores desconocían la anamnesis, los resultados de las investigaciones diagnósticas y la respuesta al tratamiento.¹⁹ El nivel de acuerdo sobre si un evento paroxístico fue una crisis epiléptica u otro paroxismo fue bueno. El acuerdo general acerca del tipo de crisis epiléptica fue moderado. Las crisis epilépticas generalizadas tuvieron el mayor nivel de acuerdo y las crisis epilépticas focales, el más bajo. El acuerdo fue bueno en relación con el nivel de la conciencia y la presencia de signos autonómicos, pero pobre respecto de los signos neuroconductuales. El acuerdo referido a los signos motores varió entre escaso a moderado. Hubo diferencias significativas en la semiología de las crisis epilépticas y su clasificación entre los especialistas y los no especialistas.

La confirmación absoluta de la naturaleza epiléptica de un evento solamente puede obtenerse mediante la observación simultánea de los cambios característicos en el EEG y las manifestaciones físicas de las crisis; sin embargo, en medicina veterinaria esto raramente es aplicable y aún no existe un protocolo estandarizado confiable para la realización de EEG en perros. Determinados artefactos fisiológicos (por ej., contracciones musculares, electrocardiograma, electrooculograma) y factores físicos (por ej., instrumentación del EEG, tipo y montaje de los electrodos, método de inmovilización del paciente) afectan el trazado y la interpretación de los EEG.²⁰ La variabilidad en los factores físicos mencionados ha contribuido a que existan discrepancias en los resultados de numerosos estudios veterinarios basados en la evaluación de EEG. Muchos se esfuerzan para lograr un mayor desarrollo del EEG en la práctica clínica veterinaria y, aunque es poco probable que en un futuro próximo se convierta en una herramienta diagnóstica de rutina para todos los perros

epilépticos, podría ser más ampliamente utilizado por los veterinarios especialistas en neurología para la investigación de casos seleccionados (por ej., perros en los que el diagnóstico de epilepsia versus otro trastorno paroxístico episódico es un particular desafío). Por ejemplo, un estudio veterinario por video-EEG diagnosticó ausencias mioclónicas sutiles con mioclonía perioral y sacudidas de la cabeza en un Chihuahua juvenil.²¹ El autor identificó complejos de espiga-onda generalizados, bilaterales y sincrónicos de 4 Hz en la fase ictal, coincidentes con los eventos similares a "ausencia" y correlacionados rítmicamente con temblores de la cabeza y la nariz. En este caso, el video-EEG fue esencial para confirmar la naturaleza epiléptica de los episodios. La actual escasez de bibliografía veterinaria no permite una clara recomendación consensuada para proponer el EEG en pacientes veterinarios.

¿Cuál es la causa de la crisis epiléptica?

Después de haber establecido que los eventos paroxísticos episódicos representan realmente crisis epilépticas, el siguiente paso consiste en determinar la causa subyacente, porque esto tendrá importantes implicancias en la selección del tratamiento y el pronóstico. Tanto los trastornos intracraneales como los extracraneales pueden provocar la actividad epiléptica.

Crisis reactivas

Las crisis reactivas pueden ser consecuencia de trastornos metabólicos sistémicos (por ej., hipoglucemia, desequilibrios electrolíticos, comunicación portosistémica que resulta en encefalopatía hepática) o intoxicaciones (por ej., con carbamatos, organofosforados, plomo, etilenglicol, metaldehído y estricnina). La anamnesis y la presentación clínica pueden llevar al clínico a sospechar de una etiología en particular, aunque el diagnóstico de ciertas intoxicaciones puede ser bastante difícil. En un estudio reciente, las causas más frecuentes de las crisis reactivas fueron las intoxicaciones (39%, 37 de 96 de perros) y la hipoglucemia (32%, 31 de 96 de perros).²² En este estudio, el 41% (39 de 96) de los perros se presentaron en estado epiléptico.²² Otro estudio

comprobó que los perros con crisis reactivas causadas por toxicidad exógena tuvieron un riesgo significativamente mayor de desarrollar estado epiléptico, particularmente como primera manifestación de un trastorno epiléptico, que los perros con crisis de otras etiologías.²³ Los perros intoxicados tuvieron un riesgo 2,7 veces mayor de presentar estado epiléptico al inicio de las crisis que los perros con epilepsia idiopática o estructural.²³ La presentación clínica en los perros con trastornos metabólicos y tóxicos es variable y depende de la etiología subyacente. A menudo, los trastornos tóxicos tienen un comienzo agudo (<24 horas) y los signos neurológicos pueden ser precedidos o acompañados por signos gastrointestinales, cardiovasculares o respiratorios. Dependiendo de la toxina específica, los signos clínicos iniciales consisten frecuentemente en temblores musculares y fasciculaciones. Los trastornos metabólicos pueden tener un comienzo agudo, subagudo o crónico y ser progresivos o recidivar y remitir. Por ejemplo, la intoxicación crónica con plomo puede resultar en crisis recurrentes. En el examen físico general, a menudo se detectan anomalías clínicas sistémicas. El examen neurológico usualmente revela deficiencias compatibles con compromiso prosencefálico difuso, bilateral y simétrico.

Epilepsia estructural

Los trastornos estructurales del prosencefalo que provocan crisis epilépticas pueden incluir una gran variedad de condiciones vasculares, inflamatorias/infecciosas, traumáticas, del desarrollo, neoplásicas y degenerativas. En los perros con patología cerebral lateralizada, el examen neurológico con frecuencia es anormal y puede revelar deficiencias neurológicas asimétricas. En un estudio reciente, el examen neurológico identificó deficiencias asimétricas en el 47% de los perros con lesiones cerebrales estructurales lateralizadas y deficiencias simétricas en el 55% de los perros con lesiones cerebrales estructurales simétricas.²⁴ La probabilidad de los perros con anomalías neurológicas interictales de tener una lesión cerebral estructural asimétrica o simétrica fue, respectivamente, 16,5 veces mayor y 12,5 veces mayor que la probabilidad de tener epilepsia idiopática.²⁴ Sin embargo, un examen neurológico interictal normal



Tabla 1. Terminología veterinaria y sus enmiendas más comunes a lo largo del tiempo

Factor diferenciador	Síncope	Narcolepsia/ cataplexia	Debilidad neuromuscular	Cambios conductuales paroxísticos (trastorno compulsivo)
Estado clínico entre episodios	Normal o arritmia, deficiencia de pulso, soplo cardíaco, cianosis auscultación pulmonar anormal	Ciclo sueño-vigilia alterado, examen clínico normal	Normal o debilidad generalizada, atrofia muscular, dolor, reflejos disminuidos	Normal
Factor precipitante	Ejercicio, excitación	Ejercicio, comer	Actividad, ejercicio	Estímulos conductuales (por ej., miedo)
Cambios previos al evento	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Descripción del evento	Colapso súbito y breve y rápida recuperación	Colapso súbito	Marcha rígida antes del colapso	Deambulación, ladrido, lamido, persecución de la cola u objetos imaginarios, masticación
Nivel de conciencia	Reducido o ausente	Normal como cataplexia sola; ausente (dormido) con narcolepsia	Normal	Normal
Signos autonómicos	Posibles anomalías en la frecuencia y el ritmo cardíacos	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Tono muscular	Flácido (todo el cuerpo)	Flácido (todo el cuerpo)	A menudo, flácido (podría aparecer espasticidad con algunas miopatías)	Normal
Signos de lateralización	No	No	No	No
Duración	Segundos	Segundos a minutos	Minutos a horas	Minutos a horas
Cambios posepisódicos	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Comentarios adicionales	Puede estar acompañado por tos y aumento de los sonidos respiratorios	A menudo ocurre en animales jóvenes y de raza pura	Puede ser acompañada por disfonía, disfagia, regurgitación y disnea	Antecedentes de desórdenes de ansiedad

no descarta completamente la epilepsia estructural, porque las lesiones focales en áreas particulares del prosencéfalo como el bulbo olfatorio, la corteza frontal y el lóbulo piriforme ("regiones clínica-

mente silenciosas") pueden generar crisis epilépticas sin otros signos neurológicos. De hecho, en el estudio mencionado anteriormente, el 23% (34 de 146) de los perros con epilepsia estructural tuvieron un

examen neurológico normal en el período interictal. En un estudio sobre los factores de riesgo para el desarrollo de crisis epilépticas en perros con neoplasias intracraneanas, la crisis epiléptica fue el pri-



Crisis vestibular	Discinesia paroxística	Temblo idiopático de la cabeza	Crisis
Normal	Normal	Normal	Normal o signos prosencefálicos
Ninguno	Ninguno o actividad, ejercicio, excitación, estrés	Ninguno o estrés, fatiga, sobreestimulación	Ninguno o luz destellante, ansiedad o estrés
Ninguno	Ninguno	Ninguno	Pueden observarse signos preictales: ansiedad, inquietud, aumento del apego, búsqueda de contacto, retirada, ocultamiento, agresividad y vocalización
Inclinación de cabeza nistagmo, ataxia vestibular, caída hacia el lado de la lesión	Distonía, corea, balismo, atetosis, temblores, deterioro postural, incapacidad de estar de pie o caminar	Movimientos rítmicos horizontales o verticales de la cabeza	Dependiendo del foco de la crisis, movimientos focales o tónico-clónicos generalizados
Normal o desorientado	Normal	Normal	A menudo deteriorado
Ninguno	Ninguno	Ninguno	Posibles salivación, defecación y micción
Disminución unilateral del tono extensor	Hipertonicidad focal o generalizada	Normal	Frecuentemente aumentado: movimientos tónicos(hipertonicidad) o tónico-clónicos alternados
Si	Posible	No	Posible
Segundos a horas	Segundos a horas	Segundos a horas	Segundos a minutos o >5 minutos en el caso del estado epiléptico
Ninguno	Ninguno o cansancio	Ninguno, cansancio o inquietud	Puede haber signos posictales: desorientación, agresividad, inquietud, deambulación, letargia, sueño profundo, hambre, sed, ataxia, deficiencias propioceptivas y ceguera
Podrían persistir signos vestibulares sutiles	La interacción con el propietario puede aliviar o interrumpir el episodio. Considerar trastornos específicos de raza y edad de inicio	Los episodios pueden ser interrumpidos por el dueño	A menudo, el ictus compromete los músculos faciales

mer signo de enfermedad intracraneana señalado por los propietarios del 76% de perros y los animales con neoplasias en la corteza frontal tuvieron más probabilidad de presentar crisis epilépticas que aque-

llos con neoplasias en otras localizaciones intracraneanas.²⁵

El estado neurológico interictal se ha combinado con la edad de inicio de las crisis epilépticas, en un intento de prede-

cir la probabilidad de identificar trastornos cerebrales estructurales en los perros que presentan crisis epilépticas recurrentes (véase más adelante Recomendaciones sobre cuándo realizar una RM del cerebro).



El tipo de crisis epiléptica (focal versus generalizada) no debería ser utilizado como una variable aislada para predecir la presencia de una enfermedad cerebral estructural. De hecho, se han comunicado crisis epilépticas focales en perros con epilepsia idiopática²⁶⁻²⁹ y, en un estudio reciente, la prevalencia de crisis epilépticas generalizadas fue similar en los perros con epilepsia idiopática (77%) y los perros con lesión cerebral estructural asimétrica (79%).²⁴ Además, en un estudio sobre crisis epilépticas asociadas con neoplasias intracraneanas, el 93% de los perros tuvo crisis epilépticas generalizadas y el 7% presentó crisis epilépticas focales.²⁵ Una descripción detallada del diagnóstico de los trastornos tóxicos exógenos, metabólicos y estructurales del prosencéfalo está más allá del alcance de este artículo de consenso y puede encontrarse en otros trabajos.³⁰⁻³²

Epilepsia idiopática

El diagnóstico de la epilepsia idiopática se realiza por exclusión y sobre la base de la edad del paciente al inicio de las crisis, la ausencia de hallazgos significativos en los exámenes físico y neurológico interictales y el descarte de trastornos metabólicos, tóxicos y cerebrales estructurales mediante las pruebas diagnósticas adecuadas. El antecedente de epilepsia idiopática en perros relacionados genéticamente refuerza aun más el diagnóstico.

El rango de edad del perro al inicio de las crisis ha sido evaluado en diversos estudios con el fin de predecir la probabilidad de diagnóstico de la epilepsia idiopática (véase más adelante Recomendaciones sobre cuándo realizar una RM de cerebro).

Criterios para el diagnóstico de epilepsia idiopática

Nivel de confianza I

Antecedentes de 2 o más crisis epilépticas no provocadas, ocurridas con una diferencia de al menos 24 horas, edad de inicio de las crisis epilépticas comprendida entre los 6 meses y los 6 años de edad, ausencia de hallazgos significativos en los exámenes físico y neurológico interictales (excepto las alteraciones neurológicas inducidas por los fármacos antiepilépticos y las deficiencias neurológicas posictales) y ausencia de anomalías significativas

en la base de datos mínima obtenida de los análisis de sangre y orina. El análisis de sangre incluye hemograma completo y perfil de bioquímica sérica: sodio, potasio, cloruro, calcio, fosfato, alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (FAS), bilirrubina total, urea, creatinina, proteínas totales, albúmina, glucosa, colesterol, triglicéridos y ácidos biliares y/o amoníaco en ayunas. El análisis de orina incluye densidad urinaria específica, proteínas, glucosa, pH y citología del sedimento. Los antecedentes familiares de epilepsia idiopática refuerzan el diagnóstico.

Los perros con presuntas anomalías neurológicas inducidas por fármacos antiepilépticos deben ser nuevamente evaluados cuando se estabilicen las concentraciones séricas y aquellos con déficits neurológicos posictales deben ser reexaminados una vez transcurrido el tiempo previsto para la resolución de los cambios posictales (<1 semana).

En los perros con epilepsia idiopática puede haber comorbilidades neuroconductuales,³³ al igual que en los pacientes humanos,³⁴ de manera que su presencia no debería implicar un diagnóstico de epilepsia estructural. Sin embargo, en estos casos, es recomendable la obtención de imágenes del cerebro por RM (véase Recomendaciones del IVETF para la utilización de un protocolo de RM específico para epilepsia) y el análisis del LCR.

Dependiendo del índice de sospecha de una enfermedad, los parámetros de laboratorio adicionales incluyen: ácidos biliares preprandiales y posprandiales, amoníaco en ayunas y ecografía abdominal cuando se sospecha de encefalopatía hepática; T₄ total, T₄ libre y hormona tiroestimulante (TSH) cuando se sospecha de trastornos tiroideos (las pruebas de función tiroidea se deberían realizar antes de instaurar el tratamiento por largo plazo con antiepilépticos debido a las posibles interacciones entre estos fármacos y las hormonas tiroideas); fructosamina, curva de glucosa y/o proporción glucosa:insulina cuando se sospecha de un insulinoma; niveles de actividad sérica de la creatina cinasa y nivel de lactato cuando se sospecha de enfermedad muscular (los resultados deberían interpretarse en función del tiempo transcurrido entre el último evento epiléptico y la obtención de la muestra

y en relación con la severidad y la duración de las crisis porque, durante éstas, la actividad muscular excesiva puede aumentar de forma transitoria la actividad sérica de la creatina cinasa y los niveles de lactato); serología, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y pruebas de antígenos siempre que se sospeche de trastornos infecciosos; vitamina B₁₂ cuando se sospecha de mala absorción de cobalamina; calcio ionizado cuando se sospecha de hipocalcemia; pruebas para identificar toxinas o detección toxicológica específica mediante espectrometría de masas cuando se sospecha de exposición a una toxina; cuantificación de aminoácidos y ácidos orgánicos, determinación de glucosaminoglicanos, oligosacáridos, purinas y pirimidinas en suero y análisis de LCR u orina cuando se sospechan errores innatos del metabolismo; pruebas genéticas cuando se sospecha de un trastorno causado por una mutación genética conocida (por ej., epilepsia familiar juvenil benigna en el Lagotto romagnolo, epilepsia mioclónica progresiva en el Dachshund en miniatura de pelo duro, aciduria L-2-hidroxi-glutarica en el Bull terrier de Staffordshire). Asimismo, cuando haya posibilidad de enfermedad neoplásica metastásica, se deben obtener imágenes de tórax y abdomen. El examen del fondo del ojo y la medición no invasiva de la presión arterial se deben efectuar cuando se sospecha de hipertensión arterial. Más detalles sobre las investigaciones diagnósticas para identificar la etiología subyacente de las crisis pueden encontrarse en otros artículos.³⁰

Nivel de confianza II

A los factores enumerados en el nivel de confianza I se agregan la ausencia de hallazgos significativos en la determinación de los ácidos biliares preprandiales y posprandiales, la RM cerebral (véase Recomendaciones del IVETF para la utilización de un protocolo de RM específico para epilepsia) y el análisis del LCR.

Si en la RM se observan anomalías compatibles con los cambios asociados con las crisis, la obtención de imágenes debería repetirse después de un intervalo de 16 semanas sin crisis, siempre que sea posible (véase más adelante Cambios en el LCR y la RM cerebral asociados con las crisis epilépticas).



Cuando los resultados del análisis de rutina del LCR son anormales deben realizarse pruebas adicionales para detectar enfermedades infecciosas regionales en el suero y el LCR. Como resultado de la actividad epiléptica pueden ocurrir alteraciones en el LCR, que generalmente son leves³⁵ (véase más adelante Cambios en el LCR y la RM cerebral asociados con las crisis epilépticas). No se conoce el tiempo que debe transcurrir para la resolución de tales cambios. Si se presentan anomalías en el análisis del LCR, pero los resultados de las pruebas para detectar enfermedades infecciosas en el suero y el LCR son negativos y en la RM cerebral no hay hallazgos significativos o se observan cambios posictales, el análisis del LCR debería repetirse después de un intervalo mínimo de 6 semanas sin crisis.

Nivel de confianza III

A los factores enumerados en los niveles de confianza I y II se agrega el hallazgo en el EEG de anomalías ictales o interictales características de los trastornos convulsivos, de acuerdo con los criterios convalidados en medicina humana. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para caracterizar el protocolo óptimo para la utilización del EEG en la práctica clínica veterinaria.

Cambios en el LCR y la RM asociados con las crisis epilépticas

Se ha comunicado que la actividad epiléptica es causante de alteraciones en el LCR³⁵ y cambios en la señal intraparenquimatosa cerebral en la RM dentro de los 14 días posteriores a la última crisis.³⁶ Los cambios de la señal de RM se localizan unilateral o bilateralmente, de modo predominante en el lóbulo piriforme y la corteza temporal, y veces también en el bulbo olfatorio y la corteza frontal. Los cambios de la señal se caracterizan por grados variables de hiperintensidad en las imágenes ponderadas en T2, FLAIR y ponderadas por difusión, hipointensidad en las imágenes ponderadas en T1 y ocasional realce heterogéneo del contraste luego de la aplicación de gadolinio.^{36,37} En RM repetidas 10 o 16 semanas después del inicio del tratamiento antiepiléptico, se observa la resolución parcial o total de estos cambios de la señal, lo que indica que ellos

muy probablemente representan edema citotóxico o vasogénico inducido por las crisis epilépticas. El examen histológico de la corteza temporal, el hipocampo y el lóbulo piriforme afectados reveló edema, neovascularización, astrocitosis reactiva y necrosis neuronal aguda.³⁶ La repetición de la RM cerebral después de un período de control de las crisis, junto con los hallazgos clínicos y el análisis de LCR, pueden ayudar a diferenciar los cambios inducidos por las crisis epilépticas de lesiones estructurales epileptogénicas inflamatorias o neoplásicas.³⁶

En personas que sufrían crisis generalizadas tónico-clónicas repetidas, se han reportado anomalías transitorias en el LCR, caracterizadas por una leve pleocitosis posictal y, a veces, un aumento de la concentración de proteínas.³⁸ En otro pequeño número de pacientes con crisis focales o crisis generalizadas tónico-clónicas, se ha encontrado una leve pleocitosis (hasta 12 leucocitos/ μ l; rango de referencia: 0-5/ μ l), en particular cuando las muestras de LCR se obtuvieron dentro del lapso de 12 horas desde la última crisis.³⁹ Un estudio realizado con perros con epilepsia idiopática identificó una asociación entre el recuento de leucocitos en el LCR y el intervalo transcurrido entre la última crisis y la toma de la muestra. Cuanto más largo fue el intervalo, menor fue el recuento de leucocitos en el LCR. Sin embargo, el recuento de leucocitos en el LCR estuvo dentro del rango de referencia (\leq 5 células/ μ l) en todos los individuos y en el 80% de los perros el muestreo se realizó pasados 3 días o más desde la última crisis. No se encontró relación entre la concentración de proteínas y el momento de recolección del LCR y la ocurrencia de crisis agrupadas no se asoció con ningún cambio significativo en el recuento de leucocitos o la concentración de proteínas en el LCR.³⁵ La fisiopatología de la pleocitosis inducida por las crisis epilépticas aún es poco clara. Es posible que una alteración transitoria de la función de la barrera hematoencefálica (que ha sido demostrada en animales de experimentación luego de crisis epilépticas) y la liberación de sustancias quimiotácticas en el LCR durante las crisis resulten en estas anomalías.⁴⁰ La toma repetida de muestras de LCR después de un intervalo sin crisis revela la ausencia de alteraciones.³⁸

Recomendaciones sobre cuándo realizar una RM de cerebro

En un intento de predecir la probabilidad de identificar trastornos cerebrales estructurales en los perros epilépticos, se han evaluado la edad de inicio de las crisis y la presencia de anomalías neurológicas interictales. En un estudio de una población canina no derivada, la epilepsia estructural fue estadísticamente más probable en los perros <1 año o >7 años de edad al inicio de las crisis, mientras que la epilepsia idiopática fue estadísticamente más probable en los perros que tenían entre 1 y 5 años en el momento de la primera crisis y cuando el período interictal fue >4 semanas.⁴¹ En un estudio retrospectivo de una población derivada de 240 perros con crisis epilépticas, la edad de inicio de las crisis comprendida entre 1 y 5 años se asoció con una probabilidad 3,25 veces mayor de tener epilepsia idiopática que epilepsia estructural y crisis reactivas.⁶ Otro estudio comunicó la detección de alteraciones en la RM cerebral del 22% (14 de 63) de los perros epilépticos con un examen neurológico normal y el 90% (47 de 52) de los perros epilépticos con un examen neurológico anormal.⁴² Los resultados del análisis del LCR (normal versus anormal) se asociaron significativamente con los resultados de la RM (normal versus anormal) de los perros con un examen neurológico normal y anormal, respectivamente.⁴² Por su parte, un estudio informó la identificación de alteraciones clínicamente significativas, incluidas neoplasias en el lóbulo olfatorio y la corteza frontal, en las RM del 2,2% (1 de 46) de los perros epilépticos <6 años y el 26,7% (8 de 30) de los perros epilépticos >6 años, todos ellos normales durante el período interictal.⁴³ En un estudio que incluyó perros cuya primera crisis se había producido antes del año de edad, la RM y el análisis del LCR permitieron la identificación de una enfermedad cerebral estructural subyacente en el 26% (6 de 23) de los individuos con un examen neurológico normal.⁴⁴ También se identificó enfermedad estructural subyacente del SNC en el 59% (53 de 90) de un grupo de perros con una edad de inicio de las crisis \geq 7 años y un examen neurológico interictal normal.⁴⁵ Un estudio



retrospectivo que incluyó 99 perros que tenían ≥ 5 años de edad al inicio de las crisis epilépticas informó que un examen neurológico anormal tuvo 74% de sensibilidad y 62% de especificidad para predecir la epilepsia estructural, con valores de predicción positivo y negativo de 79% y 55%, respectivamente.⁴⁶ De los 53 perros con un examen neurológico anormal, 42 (79%) presentaron anomalías en la RM y/o el análisis del LCR, mientras que 15 de los 33 (45%) perros con un examen neurológico normal tuvieron epilepsia estructural diagnosticada sobre la base del resultado de la RM o el análisis del LCR.⁴⁶ Otro estudio reciente demostró que la edad de inicio de las crisis y los hallazgos del examen neurológico se asociaron significativamente con el tipo de enfermedad cerebral (funcional versus estructural).²⁴ En este estudio, el 89% (230 de 258) de los perros con epilepsia idiopática tuvieron una edad de inicio de las crisis < 6 años y el 84% (217 de 258) de los perros con epilepsia idiopática presentaron un examen neurológico interictal normal. Los perros de más edad al inicio de las crisis tuvieron una probabilidad significativamente mayor de padecer una lesión cerebral estructural asimétrica (promedio de edad de inicio de las crisis: $7,6 \pm 3,4$ años) que epilepsia idiopática ($3,3 \pm 2,1$ años). La probabilidad de identificar una lesión cerebral estructural asimétrica, en lugar de epilepsia idiopática, aumentó 1,6 veces por cada año adicional de edad de inicio de las crisis. Los perros con alteraciones neurológicas interictales tuvieron 16,5 más probabilidades de tener una lesión cerebral estructural asimétrica y 12,5 veces más probabilidades de tener una lesión cerebral estructural simétrica, que de presentar epilepsia idiopática. Aquellos con crisis únicas, en lugar de crisis agrupadas, tuvieron más probabilidades de tener epilepsia idiopática, que una lesión cerebral estructural asimétrica.²⁴ En otro estudio con 51 perros que habían presentado estado epiléptico como primera manifestación de su trastorno, se diagnosticaron epilepsia estructural en el 45,1% de los individuos, crisis reactivas en el 31,4% y epilepsia idiopática en el 23,5%.²³ Los perros con epilepsia idiopática presentaron un riesgo menor de desarrollar es-

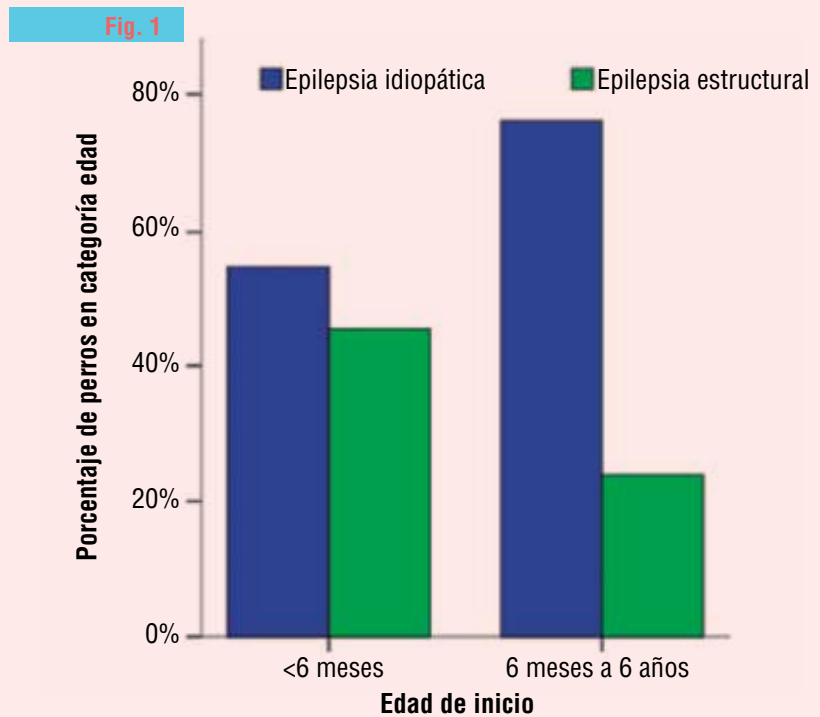


Figura 1. Proporción de perros con epilepsia idiopática y estructural estratificado por edad de inicio de las crisis epilépticas (< 6 meses versus 6 meses a 6 años).

tado epiléptico al inicio de las crisis, en comparación con los perros con epilepsia estructural o crisis reactivas.²³

Para investigar más profundamente el valor predictivo de la edad de inicio de las crisis epilépticas con el fin de diferenciar la epilepsia idiopática de la epilepsia estructural, se han combinado y analizado los datos de los estudios realizados por Pakozdy⁶ y Armaşu.²⁴ Ellos incluyeron 372 perros con epilepsia idiopática y 236 perros con epilepsia estructural. Se observó una notoria asociación entre la edad de inicio y la causa de la epilepsia en los perros < 6 años de edad al inicio de las crisis (chi-cuadrado= 5,136; $n = 431$; $p = 0,023$) cuando el valor de corte se fijó en 6 meses (fig. 1). Los perros que tenían entre 6 meses y 6 años fueron mucho más propensos a padecer epilepsia idiopática que epilepsia sintomática, comparados con los perros < 6 meses.

En cambio, no se encontró ninguna asociación significativa entre la edad de inicio y la causa de la epilepsia en los perros < 6 años de edad al inicio de las crisis (chi-cuadrado= 2,95; $n = 431$; $p = 0,086$) cuando el valor de corte se fijó en 1 año (fig. 2). Una regresión logística binaria demostró que los perros con una edad comprendida entre los 6 meses y los 6 años al inicio de las crisis epilépticas tuvieron 2,65 veces más probabilidades de ser afectados por epilepsia idiopática que por epilepsia estructural ($p = 0,03$), en comparación con los perros < 6 meses al inicio de las crisis. En tanto, un estudio de regresión logística binaria demostró que no hubo asociación significativa entre la edad de inicio y la causa de la epilepsia en los perros < 6 años al inicio de las crisis ($p > 0,05$) cuando el valor de corte se fijó en 1 año. Cuando se compararon los 5 años versus los 6 años de edad de inicio de



Fig. 2

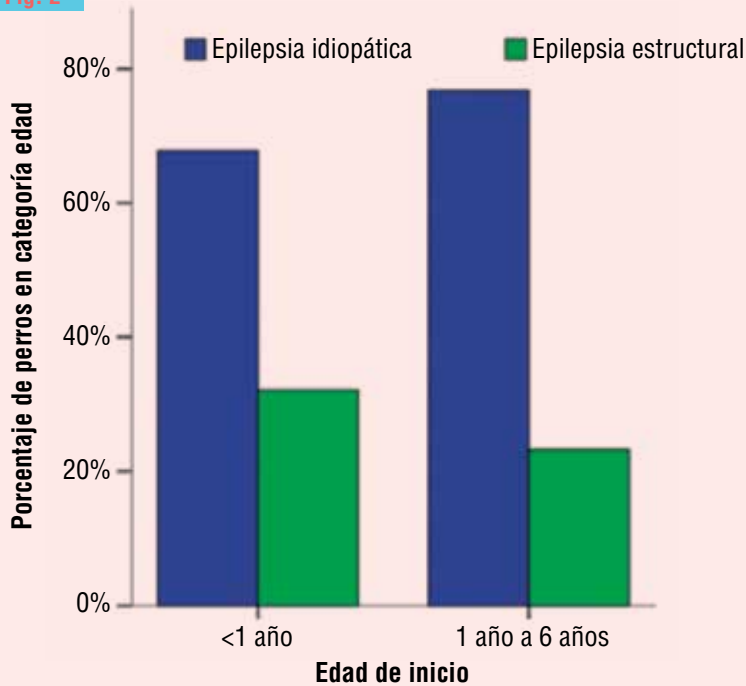


Figura 2. Proporción de perros con epilepsia idiopática y epilepsia estructural estratificados por edad de inicio de las crisis epilépticas (<1 año versus 1 a 6 años).

las crisis epilépticas como valor de corte superior, el valor de corte de 6 años fue un mejor predictor (77,3% versus 74,5% de exactitud) y tuvo una mejor bondad de ajuste, con un criterio de información de Akaike inferior. Una regresión logística binaria demostró que los perros <6 años al inicio de las crisis tuvieron 10,89 veces más probabilidades de ser afectados por epilepsia idiopática, que por epilepsia estructural ($p < 0,001$). Otra regresión logística binaria demostró que los perros <5 años al inicio de las crisis epilépticas tuvieron 8 veces más probabilidades de padecer epilepsia idiopática, que epilepsia estructural ($p < 0,001$).

Sobre la base de la información presentada, los autores recomiendan la obtención de imágenes del cerebro por RM (utilizando el protocolo veterinario específico para epilepsia) y el análisis de rutina del LCR, luego de haber excluido las crisis reactivas, en perros con:

- Edad de inicio de las crisis epilépticas <6 meses o > 6 años.
- Anormalidades neurológicas interictales compatibles con localización intracraneana.
- Estado epiléptico o crisis agrupadas.
- Diagnóstico presuntivo previo de epilepsia idiopática y resistencia farmacológica con un solo antiépiléptico ajustado a la mayor dosis tolerada.

Conclusiones

Las recomendaciones que se presentan en este artículo representan la base para una aproximación diagnóstica más estandarizada para el paciente convulsivo. Estas directrices pueden evolucionar a lo largo del tiempo con los avances en las neuroimágenes estructurales y funcionales, EEG, y la genética molecular de la epilepsia canina.

Referencias

1. Fisher RS, van Emde BW, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46:470–2.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:475–82.
3. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde BW, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 2010;51:676–85.
4. Mariani CL. Terminology and classification of seizures and epilepsy in veterinary patients. *Top Companion Anim Med*. 2013;28:34–41.
5. Shorvon S. The concept of symptomatic epilepsy and the complexities of assigning cause in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2014;32:1–8.
6. Pákozdy A, Leschnik M, Tichy AG, Thalhammer JG. Retrospective clinical comparison of idiopathic versus symptomatic epilepsy in 240 dogs with seizures. *Acta Vet Hung*. 2008;56:471–83.
7. Hülsmeier V, Zimmermann R, Brauer C, Sauter-Louis C, Fischer A. Epilepsy in Border Collies: Clinical manifestation, outcome, and mode of inheritance. *J Vet Intern Med*. 2010;24:171–8.
8. redsø N, Koch BC, Toft N, Berendt M. Risk factors for survival in a University Hospital population of dogs with epilepsy. *J Vet Intern Med*. 2014. doi:10.1111/jvim.12443.
9. Thomas WB. Evaluation of veterinary patients with brain disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2010;40:1–19.
10. Urkasemsin G, Olby NJ. Canine paroxysmal movement disorders. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2014;44:1091–102.
11. Platt SR. Mimics of seizure activity: Disorders confused with epilepsy. In: De Risio L, Platt S, editors. *Canine and feline epilepsy: diagnosis and management*. Wallingford: CAB; 2014. p. 244–76.
12. Brauer C, Kästner SB, Rohn K, Schenk HC, Tümsmeier J, Tipold A. Electroen-



- cephalographic recordings in dogs suffering from idiopathic and symptomatic epilepsy: diagnostic value of interictal short time EEG protocols supplemented by two activation techniques. *Vet J.* 2012;193:185–92.
13. Forman OP, Penderis J, Hartley C, Hayward LJ, Ricketts SL, Mellers CS. Parallel mapping and simultaneous sequencing reveals deletions in BCAN and FAM83H associated with discrete inherited disorders in a domestic dog breed. *PLoS Genet.* 2012. doi:10.1371/journal.pgen.1002462.
 14. Gill JL, Tsai KL, Krey C, Noorai RE, Vanbellingen JF, Garosi LS, et al. A canine BCAN microdeletion associated with episodic falling syndrome. *Neurobiol Dis.* 2012;45(1):130–6.
 15. Erro R, Sheerin UM, Bhatia KP. Paroxysmal dyskinesias revisited: a review of 500 genetically proven cases and a new classification. *Mov Disord.* 2014;29:1108–16. doi:10.1002/mds.25933.
 16. Ekenstedt KJ, Oberbauer AM. Inherited epilepsy in dogs. *Top Companion Anim Med.* 2013;28(2):51–8.
 17. Wolf M, Bruehschwein A, Sauter-Louis C, Sewell AC, Fischer A. An inherited episodic head tremor syndrome in Doberman pinscher dogs. *Mov Disord.* 2011;26:2381–6.
 18. Guevar J, De Decker S, Van Ham LM, Fischer A, Volk HA. Idiopathic head tremor in English bulldogs. *Mov Disord.* 2014;29(2):191–4.
 19. Packer RMA, Berendt M, Bhatti S, Charalambous M, Cizinauskas S, De Rasio L, et al. Inter-observer agreement of canine and feline paroxysmal event semiology and classification by veterinary neurology specialists and non-specialists. *BMC Vet Res.* 2015;1:39. doi:10.1186/s12917-015-0356-2.
 20. James F. Introduction to electroencephalography. In: De Rasio L, Platt S, editors. *Canine and feline epilepsy: diagnosis and management.* Wallingford: CABI; 2014. p. 325–46.
 21. Poma R, Ochi A, Cortez MA. Absence seizures with myoclonic features in a juvenile Chihuahua dog. *Epileptic Disord.* 2010;12:138–41.
 22. Brauer C, Jambroszy M, Tipold A. Metabolic and toxic causes of canine seizure disorders: a retrospective study of 96 cases. *Vet J.* 2011;187:272–5.
 23. Zimmermann R, Hülsmeier V, Sauter-Louis C, Fischer A. Status epilepticus and epileptic seizures in dogs. *J Vet Intern Med.* 2009;23:970–6.
 24. Armaşu M, Packer RMA, Cook S, Solcan G, Volk HA. An exploratory study using a statistical approach as a platform for clinical reasoning in canine epilepsy. *Vet J.* 2014;202:292–6.
 25. Schwartz M, Lamb CR, Brodbelt DC, Volk HA. Canine intracranial neoplasia: clinical risk factors for development of epileptic seizures. *J Small Anim Pract.* 2011;52:632–7.
 26. Berendt M, Gullov CH, Fredholm M. Focal epilepsy in the Belgian shepherd: evidence for simple Mendelian inheritance. *J Small Anim Pract.* 2009;50:655–61.
 27. Licht BG, Lin S, Luo Y, Hyson LL, Licht MH, Harper KM, et al. Clinical characteristics and mode of inheritance of familial focal seizures in Standard Poodles. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2007;231:1520–8.
 28. Patterson EE, Mickelson JR, Da Y, Roberts MC, McVey AS, O'Brien DP, et al. Clinical characteristics and inheritance of idiopathic epilepsy in Vizslas. *J Vet Intern Med.* 2003;17:319–25.
 29. Patterson EE, Armstrong PJ, O'Brien DP, Roberts MC, Johnson GS, Mickelson JR. Clinical description and mode of inheritance of idiopathic epilepsy in English springer spaniels. *J Am Vet Med Assoc.* 2005;226:54–8.
 30. De Rasio L. Clinical and diagnostic investigation of the seizure patient. In: De Rasio L, Platt S, editors. *Canine and feline epilepsy: diagnosis and management.* Wallingford: CABI; 2014. p. 274–324.
 31. De Rasio L. Reactive seizures. In: De Rasio L, Platt S, editors. *Canine and feline epilepsy: diagnosis and management.* Wallingford: CABI; 2014. p. 54–100.
 32. De Rasio L. Structural epilepsy. In: De Rasio L, Platt S, editors. *Canine and feline epilepsy: diagnosis and management.* Wallingford: CABI; 2014. p. 101–6.
 33. Shihab N, Bowen J, Volk HA. Behavioral changes in dogs associated with the development of idiopathic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2011;21:160–7.
 34. Lin JJ, Mula M, Hermann BP. Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan. *Lancet.* 2012;29(380):1180–92.
 35. Gonçalves R, Anderson TJ, Innocent G, Penderis J. Effect of seizures on cerebrospinal fluid analysis in dogs with idiopathic epilepsy. *Vet Rec.* 2010;166:497–8.
 36. Mellema LM, Koblik PD, Kortz GD, LeCouter R, Chechowitz MA, Dickinson PJ. Reversible magnetic resonance imaging abnormalities in dogs following seizures. *Vet Radiol Ultrasound.* 1999;40:588–95.
 37. Huang YC, Weng HH, Tsai YT, Huang YC, Hsiao MC, Wu CY, et al. Perictal magnetic resonance imaging in status epilepticus. *Epilepsy Res.* 2009;86:72–81.
 38. Edwards R, Schmidley JW, Simon RP. How often does a CSF pleocytosis follow generalized convulsions? *Ann Neurol.* 1983;13:460–2.
 39. Devinsky O, Nadi S, Theodore WH, Porter RJ. Cerebrospinal fluid pleocytosis following simple, complex partial, and generalized tonic-clonic seizures. *Ann Neurol.* 1988;23:402–3.
 40. Schmidley JW, Simon RP. Postictal pleocytosis. *Ann Neurol.* 1981;9:81–4.
 41. Podell M, Fenner WR, Powers JD. Seizure classification in dogs from a nonreferral-based population. *J Am Vet Med Assoc.* 1995;206:1721–8.
 42. Bush WW, Barr CS, Darrin EW, Shofer FS, Vite CH, Steinberg SA. Results of cerebrospinal fluid analysis, neurologic examination findings, and age at the onset of seizures as predictors for results of magnetic resonance imaging of the brain in dogs examined because of seizures: 115 cases (1992–2000). *J Am Vet Med Assoc.* 2002;220:781–4.
 43. Smith PM, Talbot CE, Jeffery ND. Findings on low-field cranial MR images in epileptic dogs that lack interictal neurological deficits. *Vet J.* 2008;176:320–5.
 44. Arrol L, Penderis J, Garosi L, Cripps P, Gutierrez-Quintana R, Gonçalves R. Aetiology and long term outcome of juvenile epilepsy in 136 dogs. *Vet Rec.* 2012;170:335.
 45. Schwartz M, Muñana KR, Nettifee-Osborne J. Assessment of the prevalence and clinical features of cryptogenic epilepsy in dogs: 45 cases (2003–2011). *J Am Vet Med Assoc.* 2013;42:651–7.
 46. Ghormle TM, Feldman DG, Cook JR. Epilepsy in dogs five years of age and older: 99 cases (2006–2011). *J Am Vet Med Assoc.* 2015;246:447–50. Submit



Recomendaciones del IVETF Protocolo de RM específico para epilepsia

Clare Rusbridge,* Sam Long, Jelena Jovanovik, Marjorie Milne, Mette Berendt, Sofie F.M. Bhatti, Luisa De Risio, Robyn G. Farquhar, Andrea Fischer, Kaspar Matiassek, Karen Muñana, Edward E. Patterson, Akos Pakozdy, Jacques Penderis, Simon Platt, Michael Podell, Heidrun Potschka, Veronika M. Stein, Andrea Tipold y Holger A. Volk

* Fitzpatrick Referrals, Surrey, Reino Unido. Escuela de Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias Médicas y de la Salud, Universidad de Surrey, Surrey, Reino Unido. E-mail: ClareR@fitzpatrickreferrals.co.uk

Antecedentes

En la práctica veterinaria primaria, la epilepsia canina tiene una prevalencia estimada del 0,62-0,75%^{1,2} y es una de las enfermedades neurológicas crónicas más comunes. La obtención de imágenes por resonancia magnética (RM) se considera una prueba diagnóstica esencial. Sin embargo, su especificidad es limitada debido a que el diagnóstico de la epilepsia idiopática se realiza por exclusión y su confiabilidad está condicionada por la disponibilidad de tecnología y la pericia del profesional en su interpretación. La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE, por su sigla en inglés) define la epilepsia idiopática como *una epilepsia de origen predominante o presuntamente genético, en la cual no existe una anomalía neuroanatómica o neuropatológica obvia*.³ Por lo tanto, por defecto, la RM de un animal con epilepsia idiopática debería ser "normal" (en medicina humana, epilepsia RM-negativa). No obstante, la habilidad para detectar lesiones depende de varios factores que afectan la calidad del examen por RM (tabla 1). Algunos de estos factores pueden ser controlados, como el espesor óptimo de corte y la secuencia. Otros son menos fáciles de influenciar. Por

ejemplo, el protocolo ideal para epilepsia en humanos (tabla 2) incluiría una secuencia eco de gradiente u otra similar para la detección de hemorragia o calcificación. Sin embargo, esta secuencia es sensible a los artefactos originados en los huesos del cráneo (por ej., área mastoidea del hueso temporal) y este problema es aun más significativo en los pacientes veterinarios, que tienen una proporción hueso:cerebro mayor que la de los humanos. La interfase entre hueso y aire puede causar heterogeneidad en el campo magnético y un artefacto (susceptibilidad) de vacío de señal, que es particularmente evidente en secuencias especiales, como la imagen ponderada por difusión, y puede interferir con las técnicas de espectroscopia por RM.

La capacidad de detectar lesiones epileptogénicas, además, está limitada por los recursos económicos. Por ejemplo, un resonador magnético de 3 tesla (T) ofrece mejores detalles anatómicos y es superior para la detección de lesiones sutiles, como la esclerosis mesial temporal⁴ y los trastornos por migración.^{5,6} Sin embargo, el costo inicial y de mantenimiento de esta tecnología es prohibitivo para muchas instituciones; de hecho, muchas de las RM veterinarias son realizadas con equipos de bajo campo (1 T o menos), con me-

nor resolución espacial y menor relación señal:ruido (SNR, por su sigla en inglés).⁷

El empleo de otras tecnologías puede ser necesario para detectar lesiones en pacientes RM-negativos. Ciertos métodos de procesamiento de la información obtenida por RM pueden identificar anomalías previamente no detectadas o pasadas por alto en humanos. Por ejemplo, para mejorar las mediciones volumétricas del hipocampo de los cerebros pequeños y poco mielinizados de los neonatos humanos, se optimiza el contraste por medio de la combinación de imágenes ponderadas en T2 con doble eco e imágenes ponderadas en densidad de protones.¹⁰ Esto se basa, en gran parte, en el hecho de que el descubrimiento de lesiones que pueden extraerse quirúrgicamente, incluidas anomalías del hipocampo en la región del lóbulo temporal medial, mejora de manera notoria el pronóstico de las personas con epilepsia focal resistente a los fármacos. En consecuencia, si la RM es negativa, se utilizan modalidades más avanzadas (por ej., RM funcional), para tratar de localizar la lesión epileptogénica.¹¹⁻¹³ La tabla 3 detalla ejemplos de las modalidades disponibles, aunque ninguna de ellas es de uso rutinario en animales. Sin embargo, antes de recomendar cualquier técnica avanza-



Tabla 1. Factores que condicionan la capacidad para detectar lesiones epilépticas por RM

Tipo	Ejemplo	Notas
Protocolo	Espesor de corte	Los cortes más delgados dan mayor oportunidad de detectar lesiones. En una exploración de rutina, espesores de corte de 5 mm y espacios entre los cortes de 0,5 mm, con obtención de imágenes ponderadas en T1 y ponderadas en T2 transversales y realce de contraste con gadolinio, podrían ser adecuados para evaluar anomalías cerebrales macroscópicas, como grandes tumores o malformaciones, pero podrían no detectar lesiones epilépticas sutiles. Para la exploración del cerebro epiléptico, se recomienda un espesor de corte de 3 mm o menos, al menos en 2 orientaciones. Si se usan cortes de mayor tamaño, existe el riesgo de pasar por alto las lesiones de menos de 5 mm. ³⁸ Sin embargo, los equipos de RM de 1 T o menos no pueden proveer cortes delgados con suficiente SNR en un tiempo razonable. Por esta razón, los resonadores con campos magnéticos inferiores a 1.5 T son considerados insuficientes para la obtención de imágenes de pacientes humanos con epilepsia, a menos que no exista otra alternativa ³⁸
	Secuencia	Fracaso o incapacidad para seleccionar las secuencias apropiadas para detectar lesiones. Por ejemplo, en humanos, se recomienda la adquisición de alta resolución, volumétrica y en 3D para obtener información detallada sobre la anatomía del hipocampo, los patrones de circunvolución cortical, el contraste de las materias gris y blanca, y para permitir el registro conjunto con otras modalidades o secuencias de RM. ^{13,38} Esto requiere un equipo de buena calidad (1,5 T o más) y una cuidadosa orientación de los planos de corte en relación con la posición del paciente. La secuencia FLAIR se considera como la más útil para detectar lesiones epilépticas en humanos; ³⁸ sin embargo, muchos equipos de bajo campo producen secuencias FLAIR con baja resolución
Intensidad del campo magnético	Bajo campo vs alto campo (1,5 vs 3 T)	La obtención de imágenes con campos magnéticos de mayor intensidad provee mejores SNR y resolución espacial, lo que permite tiempos de adquisición más cortos para una resolución dada y/o una resolución más alta para un tiempo de obtención dado. Una SNR más alta permite una mejor resolución con un menor tamaño de vóxel y un espesor de corte más delgado ⁷
Bobina	Tipo de bobina usada (por ej., bobina para cabeza vs bobina para rodilla)	Las bobinas con una distancia mínima entre la bobina receptora y la superficie cerebral y un diámetro mínimo incrementan la SNR y, por lo tanto, la calidad de la imagen. Algunas bobinas (por ej. bobina para cerebro) pueden limitar el campo de visión del que pueden obtenerse imágenes, antes que ocurra una caída significativa de la señal. La falta de disponibilidad de bobinas específicas para perros y la variación del tamaño de la cabeza de estos animales hacen que la selección de bobinas sea difícil en algunos casos
	Canales disponibles	En RM veterinaria es usual el empleo de una bobina para cerebro de 8 canales, pero una de 32 canales ofrecerá una SNR y una resolución de contraste mucho mejores
Factores relacionados con el operador	Inexperiencia/ falta de entrenamiento	Un técnico radiográfico bien preparado comprende la física de la RM y la anatomía, lo que le permite crear imágenes de excelente contraste y claridad y apuntar hacia las estructuras cerebrales en estudio. Normalmente, un técnico entrenado ha cursado 3 años de radiología y, además, ha realizado un posgrado de 2 o 3 en RM. Un operador escasamente entrenado o no calificado podría no ser capaz de obtener resultados óptimos del equipo que posee. En medicina veterinaria, es posible realizar una RM sin la certificación de especialista
	Diligencia	Existen maneras de mejorar la calidad de imagen (por ej., aumentar el número de promedios); sin embargo, éstas tienden a incrementar el tiempo de adquisición. Una de las razones para disminuir el tiempo de obtención de imágenes (además de las razones económicas o vinculadas con la duración de la anestesia) es la motivación del operador. Teniendo esto en mente, cualquier protocolo de RM específico para epilepsia no debería ser demasiado oneroso, de manera de mejorar el cumplimiento. Se recomienda un protocolo básico de 6 secuencias ³⁸
Factores relacionados con el intérprete	Inexperiencia/ falta de entrenamiento	Fracaso para reconocer lesiones significativas o sobreinterpretación de otras características. Un estudio con humanos encontró que el 61% de las lesiones epileptogénicas permanecieron sin detectar en escaneos “estándares” de RM después del informe de un “no experto”. La tasa de fracaso disminuyó al 9% con el uso de un protocolo de RM específico para epilepsia y la interpretación de un neurorradiólogo experimentado ³⁹



Tabla 1. Factores que condicionan la capacidad para detectar lesiones epilépticas por RM (cont.)

Tipo	Ejemplo	Notas
Factores relacionados con el paciente	Interfase de cráneo y aire	En algunos equipos, podría producir artefactos de susceptibilidad en las secuencias eco de gradiente y ponderadas en T1 en 3D
	Cerebro pequeño	El espesor de corte debería ser proporcional al volumen del cerebro para lograr imágenes de calidad diagnóstica (es decir, los animales con menor volumen cerebral requieren cortes más delgados)
	Conformación del cerebro	Los cambios en la forma del cráneo, y en particular la braquicefalia, han resultado en cambios de la conformación cerebral ⁴⁰
	Anestesia general	El incremento del tiempo bajo anestesia general puede aumentar el riesgo para el paciente
Factores económicos	Tiempo de adquisición	Un mayor tiempo de escaneo incrementa el costo del procedimiento y el riesgo de la anestesia. Es importante procurar un equilibrio entre el tiempo de adquisición y la calidad de las imágenes en un animal bajo anestesia general
	Costos del equipo (compra de hardware, software, alojamiento y mantenimiento)	Los campos magnéticos de mayor intensidad permiten la obtención de imágenes de calidad superior en un menor tiempo, pero con mayor costo
	Relevancia	La identificación y la localización de la lesión epileptogénica es vital en los humanos con epilepsia resistente a los fármacos, que podrían ser candidatos a una cirugía de resección curativa. Aún está por verse si esto es aplicable a los perros con epilepsia idiopática. La tecnología que sólo es capaz de detectar grandes patologías estructurales (por ej., tumores) podría ser suficiente, si no altera el tratamiento. Sin embargo, Los escaneos de alta calidad pueden permitir la identificación futura de lesiones extirpables, que actualmente son motivo de especulaciones

Tabla 2. Protocolo de RM específico para epilepsia en humanos*

Protocolo de RM específico para epilepsia humana Espesor de corte de 3 mm o menos
Secuencia ponderada en T2. 2 orientaciones de secuencias para la angulación del hipocampo <ul style="list-style-type: none"> • Perpendicular al eje largo del hipocampo • Paralela al eje largo del hipocampo
Secuencia FLAIR. 2 orientaciones de secuencias para la angulación del hipocampo <ul style="list-style-type: none"> • Perpendicular al eje largo del hipocampo • Paralela al eje largo del hipocampo
Secuencia ponderada en T1 <ul style="list-style-type: none"> • Volumen en 3D con un tamaño de vóxel isotrópico de 1 mm
Secuencias sensibles a hemosiderina/calcificación (por ej., eco de gradiente)

* Este protocolo de 6 secuencias "esenciales" permite la detección de prácticamente todas las lesiones epileptogénicas más comunes en humanos y fue propuesto después de un análisis sistémico de 2740 pacientes incluidos en un programa de epilepsia precirugía.^{13,38,41}



Tabla 3. Nuevas modalidades imagenológicas para la identificación de focos epilépticos

Modalidad	Principio	Aplicación veterinaria
Magnetoencefalografía (MEG) e imágenes de fuente magnética (MSI, por su sigla en inglés)	MEG: registro funcional no invasivo del flujo magnético sobre la superficie de la cabeza, asociado con corrientes eléctricas en grupos activados de neuronas. MSI: creadas cuando la información proporcionada por la MEG se superpone a una RM	Ha sido realizada experimentalmente en perros no epilépticos anestesiados. ⁴³ Podría estar limitada por el requerimiento de anestesia. ⁴⁴ Los microchips de identificación podrían interferir con el registro. ⁴⁵ Requiere de una habitación protegida magnéticamente y otros equipos costosos ¹²
Tomografía por emisión de positrones (PET, por su sigla en inglés)	Representación funcional de la actividad cerebral, dependiente del marcador radionucleido utilizado (por ej., para representar, la utilización local de glucosa se usa 18flúor-fluorodesoxiglucosa [FDG]). Las regiones del cerebro que contienen la zona epileptogénica tienen hipometabolismo en la PET-FDG interictal. ¹² El registro conjunto con RM o una PET/RM integrada con adquisición simultánea se consideran superiores ⁸	La PET-FDG podría ser una prueba útil para el diagnóstico de la epilepsia idiopática en perros ^{46,47}
Tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT, por su sigla en inglés) ictal e interictal	Inyección de un radiomarcador durante los períodos ictal e interictal. Comparación estadística de los cambios en el flujo sanguíneo. Idealmente, registro conjunto con una RM (SISCOM, por su sigla en inglés) ^{48,49}	Dificultades prácticas para realizarla en el ictus. Han sido efectuada en el intervalo interictal y un estudio demostró hipoperfusión subcortical en perros epilépticos ⁵⁰
Obtención de imágenes con tensor de difusión (DTI, por su sigla en inglés)	Detecta patología microestructural del tejido, que influye en la libertad de difusión de las moléculas en agua. Ha sido utilizada para identificar patologías del lóbulo temporal y el hipocampo en casos de epilepsia del lóbulo temporal. La tractografía por DTI se ha usado en planificación quirúrgica. ¹² Ha demostrado la presencia de alteraciones microestructurales en grandes trayectos de materia blanca, en paientes con epilepsia idiopática generalizada ⁵¹	Algunos estudios experimentales sugieren que la DTI es factible en perros ⁵²⁻⁵⁴ y ha identificado anomalías estructurales en un paciente con trastornos compulsivos del comportamiento. ⁵⁵ Aún no se aplica para epilepsia
RM funcional	Utiliza las diferentes susceptibilidades magnéticas de la hemoglobina oxigenada y desoxigenada (contraste dependiente del nivel de oxígeno en la sangre [BOLD, por su sigla en inglés]). La hemoglobina desoxigenada es paramagnética y distorsiona los campos magnéticos y acorta el tiempo de relajación T2. Las áreas cerebrales de más actividad tienen mayores demandas metabólicas, más hemoglobina oxigenada y un tiempo de relajación T2 prolongado. La diferencia en el BOLD durante el descanso y durante una tarea específica (tales como el lenguaje y la memoria) indica las áreas del cerebro activadas por la tarea. ¹²	Estudios experimentales de laboratorio, ninguno relacionado con la epilepsia. ⁵⁶ Se ha utilizado en perros despiertos entrenados, para evaluar la cognición ⁵⁷⁻⁵⁹
RM funcional-EEG	El EEG es obtenido usando un sistema especializado en el equipos de RM, mientras se adquiere una secuencia BOLD. Se analiza el EEG en busca de espigas de descargas epileptiformes y se evalúa el correspondiente cambio en la RM funcional BOLD. ¹²	Ninguna todavía
RM de conectividad funcional	Utiliza los principios de RM funcional para demarcar las redes cerebrales. Evalúa los cambios estructurales alejados de los focos epilépticos. Su principal aplicación es en la fisiopatología de la epilepsia, pero tiene el potencial de guiar cirugías ¹²	Ninguna todavía



Tabla 3. Nuevas modalidades imagenológicas para la identificación de focos epilépticos (cont.)

Modalidad	Principio	Aplicación veterinaria
Espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS, por su sigla en inglés)	La sonda transmite rayos de la longitud de onda del espectro infrarrojo cercano, que pasan a través del cráneo hasta una profundidad aproximada de 2 cm y son absorbidos por la hemoglobina en el tejido. Los rayos reflejados son detectados por un sensor. La fuerza de los rayos reflejados es inversamente proporcional a la concentración de hemoglobina en el tejido cerebral. Las imágenes resultantes se co-registran con la RM para lateralizar y localizar los cambios en la señal ¹²	Estudios pilotos realizados para evaluar estados emocionales positivos en perros ⁶⁰ Aplicación limitada a estructuras cerebrales superficiales. Podría tener una aplicación limitada en perros con cráneos más gruesos y musculosos. Puede ser realizada en animales despiertos
Espectroscopia por resonancia magnética	Puede ser usada para medir de forma no invasiva los niveles de creatina (Cr), N-acetil aspartato (NAA), colina (Cho), lactato, mioinositol y GABA en el tejido cerebral. ¹² Se encontró una reducción de NAA/Cho y NAA/Cr en el lóbulo temporal lesionado en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal ⁶¹ y en la zona epileptogénica/irritativa en pacientes con epilepsia del lóbulo frontal. ⁶² Es más probable que estos cambios fueran producidos por disfunción de las células que por pérdida celular ¹²	Estudios con perros sanos, ⁶³ modelos caninos de laboratorio de crisis ⁶⁴ y en algunos estados patológicos ⁶⁵
Marcado arterial de espines (ASL, por su sigla en inglés)	Técnica de RM no invasiva que evalúa la perfusión cerebral y, por lo tanto, las áreas funcionales del cerebro. La sangre arterial es marcada magnéticamente utilizando un pulso de inversión de radiofrecuencia de 180° antes de la evaluación de la región de interés. La sangre marcada fluye dentro de la región de interés y reduce la señal de RM y la intensidad de la imagen. Al sustraer esta imagen de la RM basal, crea una imagen de la perfusión que refleja la cantidad de sangre entregada a cada vóxel. ^{12,66} Ha sido utilizada para mostrar hipometabolismo temporal medial ⁶⁷ y pérdida de volumen del hipocampo	Ninguna todavía

da de diagnóstico por imágenes, el cirujano veterinario y el propietario deberían tener en claro qué se gana con su uso. A menos que el procedimiento diagnóstico cambie los resultados o el manejo, podría ganarse muy poco al someter al animal a procedimientos invasivos y/o costosos. Por ejemplo, Smith y otros comprobaron que si un perro epiléptico tiene menos de 6 años de edad y un examen neurológico interictal normal, la probabilidad de obtener una RM cerebral de bajo campo sin anomalías notables es del 97%, lo que hace que el diagnóstico de epilepsia idiopática sea muy probable.¹⁴ Actualmente, debido a la falta de técnicas terapéuticas o quirúrgicas para mejorar el pronóstico

de los pacientes que reciben terapia anti-epiléptica estándar, se requieren más investigaciones para mejorar la sensibilidad diagnóstica de la RM y establecer el valor de tales técnicas terapéuticas.

El propósito de este artículo es proponer un protocolo de RM específico para epilepsia que permita optimizar la detección de lesiones, descartando la epilepsia idiopática como diagnóstico, estandarizar el diagnóstico para la incorporación de los pacientes en ensayos clínicos y facilitar la detección de las lesiones que se desarrollan como consecuencia de la epilepsia, además de proveer de información de alta calidad para los estudios que en el futuro investiguen la fisiopatología de esta enfermedad.

Objetivos de las técnicas avanzadas de diagnóstico por imágenes en animales con epilepsia

El uso de técnicas avanzadas de diagnóstico por imágenes en animales epilépticos tiene 3 objetivos principales: 1) descartar las causas de las crisis epilépticas que pueden ser tratables a través de otros medios distintos a la terapia anti-epiléptica sola (por ej., enfermedades cerebrales infecciosas o inflamatorias); 2) identificar las lesiones que son causadas por las crisis, pero que no dan origen a las crisis (por ej.,



la esclerosis del hipocampo); y 3) proveer información para avanzar en el campo de la investigación de la patogénesis y/o el tratamiento de la epilepsia. Es importante destacar que la RM siempre debe ser precedida por un examen exhaustivo, que incluya una buena historia clínica y un buen examen clínico y neurológico (véase Propuesta de consenso del IVETF: abordaje diagnóstico de la epilepsia en perros). Por otra parte, la ausencia de lesiones identificables en la RM no indica un pronóstico ni qué drogas antiepilépticas son las más apropiadas. Sin embargo, la RM puede detectar lesiones que podrían estar asociadas con resistencia a los fármacos, como la esclerosis del hipocampo.⁵ Por lo tanto, la obtención de imágenes de alta resolución de esta región cerebral es de absoluta importancia en los pacientes humanos, pero su valor sigue siendo indeterminado en animales.^{15,16}

Identificación de la lesión epileptogénica

La mayoría de los hospitales veterinarios que ofrecen métodos avanzados de diagnóstico por imágenes usan el mismo protocolo para la evaluación del cerebro epiléptico que para la detección de patologías intracraneanas macroscópicas, como tumores. Esto refleja el objetivo de este procedimiento: identificar lesiones que tienen un pronóstico y un tratamiento distintos a los correspondientes a la epilepsia idiopática. En medicina humana, se utilizan diferentes protocolos de RM según se sospeche que el paciente tiene epilepsia idiopática o epilepsia estructural. Algunos podrían recomendar el uso de un protocolo de RM que no proporcione imágenes de alta resolución del cerebro en los animales con crisis en los que la epilepsia idiopática es poco probable (por ej., los menores de 6 meses o mayores de 6 años o aquellos con un examen neurológico interictal anormal) y un protocolo que ofrezca imágenes de mayor resolución en aquellos en los cuales es esperable la epilepsia idiopática. Sin embargo, el gasto y el riesgo asociados con la anestesia general en los pacientes veterinarios hacen poco probable que en la práctica se utilice más de un protocolo para examinar a los animales con crisis epilépticas. Por lo tanto, cualquier protocolo desarrollado para animales debe ser capaz

de diagnosticar ambos tipos de epilepsia.

En los animales con un probable diagnóstico de epilepsia idiopática (es decir, aquellos que cumplen con el nivel de confianza I para el diagnóstico; véase Propuesta de consenso del IVETF: abordaje diagnóstico de la epilepsia en perros), es relativamente sencillo identificar muchos de los diagnósticos diferenciales de la epilepsia estructural y, en particular, grandes malformaciones y casuas neoplásicas.^{6,17,19} Sin embargo, varios están asociados con cambios sutiles, que podrían ser fácilmente pasados por alto sin una resolución adecuada y una interpretación cuidadosa. Los más comunes se enumeran en la **tabla 4**. También debe recordarse que cualquier lesión identificada no es automáticamente de naturaleza epileptogénica y para demostrar esto podría requerirse evidencia adicional (por ej., EEG, historia de las crisis).¹⁹

Identificación de lesiones causadas por las crisis

Ciertos estudios longitudinales con humanos epilépticos sugieren que el 10% de los pacientes recientemente diagnosticados y el 25% de aquellos con epilepsia crónica activa desarrollan una significativa atrofia del hipocampo o el cerebelo al cabo de 3,5 años.²⁰ También se han comunicado cambios más agudos secundarios a las crisis (**fig. 1**) y es importante que las técnicas imagenológicas sean capaces de diferenciar estos cambios resultantes reversibles de las lesiones que podrían ser la causa de las crisis. Comúnmente, los cambios resultantes de las crisis se observan como señales hiperintensas en las imágenes ponderadas en T2, en particular en los lóbulos piriforme y la corteza temporal, así como también en la circunvolución del cíngulo y el hipocampo.²¹ Estos cambios se parecen a los documentados en humanos y probablemente representan una mezcla de edema citotóxico y gliosis.²¹ En algunos casos, también es evidente una leve captación del contraste.²² En general, estos cambios son difusos y relativamente extensos y su ubicación característica hace sencillo distinguirlos de las lesiones epileptogénicas con resonadores magnéticos de alto o bajo campo. Sin embargo, algunas veces puede ser difícil determinar si los cambios son la causa

o el efecto, como sucede en los gatos con encefalitis límbica asociada con anticuerpos dirigidos contra la proteína LGI1 del complejo VGKC (**fig. 2**).²³ El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) puede ser de poca ayuda, dado que puede haber pleocitosis postictal.²⁴ En circunstancias ideales, sería preferible repetir la imagen en el período postictal y evaluar, además, la presencia de cambios en el volumen o atrofia cerebrales; sin embargo, los recursos financieros disponibles no siempre lo permiten. Si persiste la duda, lo más útil para identificar cambios postictales es repetir la RM en una fecha posterior porque tales cambios usualmente se resuelven en un lapso de 16 semanas.²¹

Información para nuevas investigaciones sobre la patogénesis y el tratamiento de las crisis

En los pacientes humanos, la atención se ha centrado en especial sobre el hipocampo, ya que la epilepsia del lóbulo temporal es la causa más común de epilepsia focal compleja y la esclerosis temporal medial (pérdida severa de células neuronales y gliosis en la porción medial del lóbulo temporal y, en particular, el hipocampo) es un hallazgo patológico importante, que se presenta aproximadamente en el 50% de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.²⁵ La patogénesis de la esclerosis temporal medial es multifactorial e incluye factores genéticos y eventos moleculares, tales como canalopatías, activación de los receptores de NMDA y otras condiciones relacionadas con el flujo de Ca²⁺ en las neuronas y el desequilibrio de las proteínas ligadoras de este ion.²⁶ Mucho se ha discutido acerca de si estos cambios son la causa o el efecto de las crisis. Merece destacarse que la extracción quirúrgica de estas regiones resulta en una mejora significativa en el control de las crisis hasta en el 80% de los pacientes con diagnóstico electroencefalográfico que confirma tal ubicación como el origen de la actividad epiléptica.^{27,28} En humanos, el diagnóstico actual de la esclerosis hipocámpica requiere de un posicionamiento específico de los cortes para definir el hipocampo con precisión, junto con una considerable cantidad de investigación para determinar el rango de vo-



Tabla 4. Diagnósticos diferenciales de la epilepsia idiopática que pueden requerir la obtención de imágenes de alta resolución para su identificación

Condición	Características de las imágenes	Referencia
Causas congénitas y del desarrollo		
Heterotopia nodular/displasia cortical focal	Ubicación o espesor anormales de la sustancia gris profunda, comúnmente periventricular o intercalada entre la sustancia blanca	69
Aciduria L2-hidroxiglutarica	Mala distinción entre la sustancia gris y la blanca en la totalidad de los hemisferios cerebrales y la sustancia gris profunda. Hiperintensidad bilateral de la sustancia gris, especialmente en el tálamo y el cerebelo	70
Causas inflamatorias e infecciosas		
Encefalitis por moquillo	Hiperintensidades asimétricas e irregulares en la secuencia ponderada en T2, con leve o ausente aumento del contraste en las imágenes ponderadas en T1. Las lesiones son usualmente asimétricas, grandes y de forma redondeada u oval y se presentan en todo el prosencéfalo, especialmente en la sustancia gris del lóbulo temporal, así como también en el tronco encefálico, el cerebelo y la sustancia blanca subcortical	71
Encefalitis por rabia	Lesiones muy leves. En las secuencias ponderadas en T2, hiperintensidades simétricas bilaterales en la corteza temporal, el hipocampo, el hipotálamo, mesencéfalo y el puente, con poco o nada de realce de contraste	72
Causas inflamatorias e infecciosas		
Encefalopatía hepática	En las secuencias ponderadas en T1, hiperintensidades simétricas bilaterales en el núcleo caudado y el tálamo, sin aumento del contraste	73
Deficiencia de tiamina	En las imágenes ponderadas en T2, hiperintensidades simétricas bilaterales en el núcleo caudado, el núcleo geniculado lateral, el núcleo rojo, el colículo caudal y los núcleos vestibular y facial	74

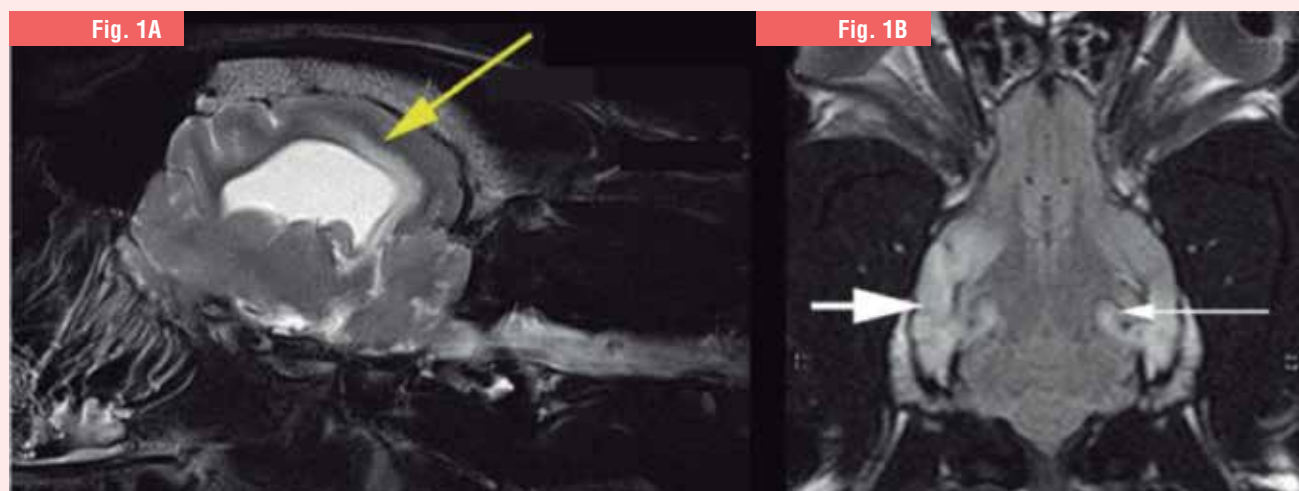


Figura 1. Cambios postictales en las cortezas parietal y temporal. Imágenes obtenidas con un equipo de 1,5 T (Siemens Symphony, Erlangen, Alemania). Edema postictal en la corteza temporal (flecha blanca corta), el hipocampo (flecha blanca larga) y la circunvolución del cíngulo (flecha amarilla) en un Bulldog inglés hembra de 2 años, que presentaba estado epiléptico.

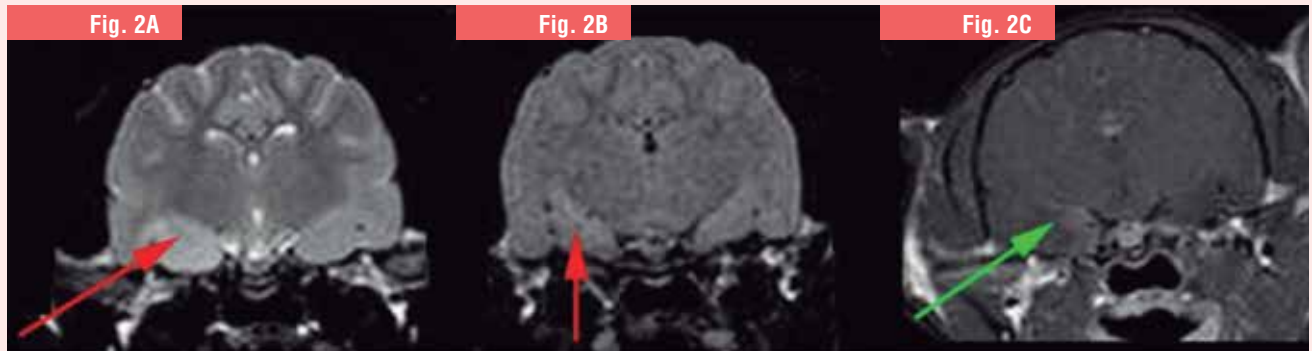


Figura 2. Cambios en el hipocampo de un gato Oriental de pelo corto, macho, castrado, de 8 meses, que presentaba estado epiléptico. **A.** Secuencia ponderada en T2 transversal a nivel de la glándula pituitaria. Existe una hiperintensidad de la corteza temporal derecha (flecha roja). **B.** Secuencia FLAIR transversal a nivel de la glándula pituitaria, en la que también se observa una hiperintensidad de la corteza temporal derecha (flecha roja). **C.** Secuencia ponderada en T1 transversal a nivel de la glándula pituitaria. Hay un leve aumento del contraste con gadolinio en el lóbulo temporal medial. Imágenes reproducidas con el amable permiso de la Dra. Ane Uriarte. Se sospechaba que el gato padecía encefalitis límbica.

lumen normal en individuos sanos. Estas técnicas para la medición del hipocampo han sido establecidas hace muchos años y la epilepsia del lóbulo temporal es una de las formas homogéneas de epilepsia más comunes, por lo que existe un número adecuado de pacientes disponibles para estudios.²⁰

Todavía debe establecerse si la pérdida de volumen del hipocampo y la esclerosis temporal medial son parámetros que deberían ser evaluados en los perros (véase la **fig. 1**). La atrofia del hipocampo ha sido demostrada en modelos con roedores²⁹ y en un grupo de gatos con epilepsia espontánea familiar, en los cuales las características del electroencefalograma (EEG) sugirieron epilepsia del lóbulo temporal.¹⁶ Una reducción del volumen o la atrofia del hipocampo han sido comprobadas en perros epilépticos.¹⁵ Además, se han descrito cambios histopatológicos compatibles con esclerosis del hipocampo en gatos epilépticos (**figs. 2 y 3**).^{28,30,31} Por estas razones, y por el hecho de que la esclerosis del hipocampo representa un objetivo quirúrgico común en el tratamiento de la epilepsia humana, parece prudente evaluar detalladamente esta región cerebral en los animales con epilepsia. La RM de rutina en los individuos epilépticos debería incluir como mi-

nimo una evaluación visual del hipocampo en busca de atrofia, asimetría de tamaño, pérdida de definición de la morfología estructural, incremento de la señal en secuencias ponderadas en T2 o de recuperación de la inversión con atenuación de líquidos (FLAIR, por su sigla en inglés) y reducción de la señal en las imágenes ponderadas en T1.^{15,32} La hiperintensidad del hipocampo en las imágenes ponderadas en T2 se correlaciona bien con la patología y la esclerosis de dicha estructura y la medición del tiempo de relajación T2 (relajometría T2) puede proveer una medida objetiva en los humanos, pero no ha sido evaluada en los perros ni en los gatos.³² Algunos argumentan que los estudios volumétricos deberían efectuarse en los pacientes veterinarios (**tabla 5**) y estudios recientes han definido el rango en individuos normales.³³ Sin embargo, la realización de mediciones volumétricas es un proceso de intenso trabajo que requiere RM de alta resolución y capacitación del personal.³³ Actualmente, tales mediciones sólo se utilizan como una herramienta de investigación, aunque la segmentación automatizada basada en atlas podría hacer que la volumetría del hipocampo sea en el futuro una prueba más rutinaria. Incluso en humanos, en quienes se ha comprobado su utilidad, la volumetría del hipocampo ha sido difícil

de integrar a la práctica clínica por el tiempo que demanda y las habilidades técnicas que requiere.³⁴ Consecuentemente, algunos pacientes con lesiones extirpables pueden ser pasados por alto. Esto ha llevado al desarrollo de softwares automatizados, que comparan volúmenes cerebrales regionales del paciente con una base de datos normativa, corrigiendo por sexo, tamaño de cabeza y edad.³⁴ El desarrollo de un software automatizado para pacientes veterinarios es un desafío debido a las dificultades de los algoritmos automáticos de extracción cerebral que se originan en la gran variación de la forma de la cabeza y el tamaño y la conformación del cerebro. El establecimiento de rangos de referencia para las 3 formas básicas de cerebros caninos (dolicocefálico, mesocefálico y braquicefálico) podría representar un compromiso adecuado. Antes de recomendar la medición del volumen del hipocampo en pacientes veterinarios debería recordarse que la esclerosis hipocámpica no es aplicable a todas las epilepsias idiopáticas generalizadas en humanos, especialmente si el foco epileptogénico no es el lóbulo temporal.³⁵ Las crisis repetidas afectan patológicamente otras estructuras, como la amígdala, la neocorteza cerebral y el cerebelo.²⁰

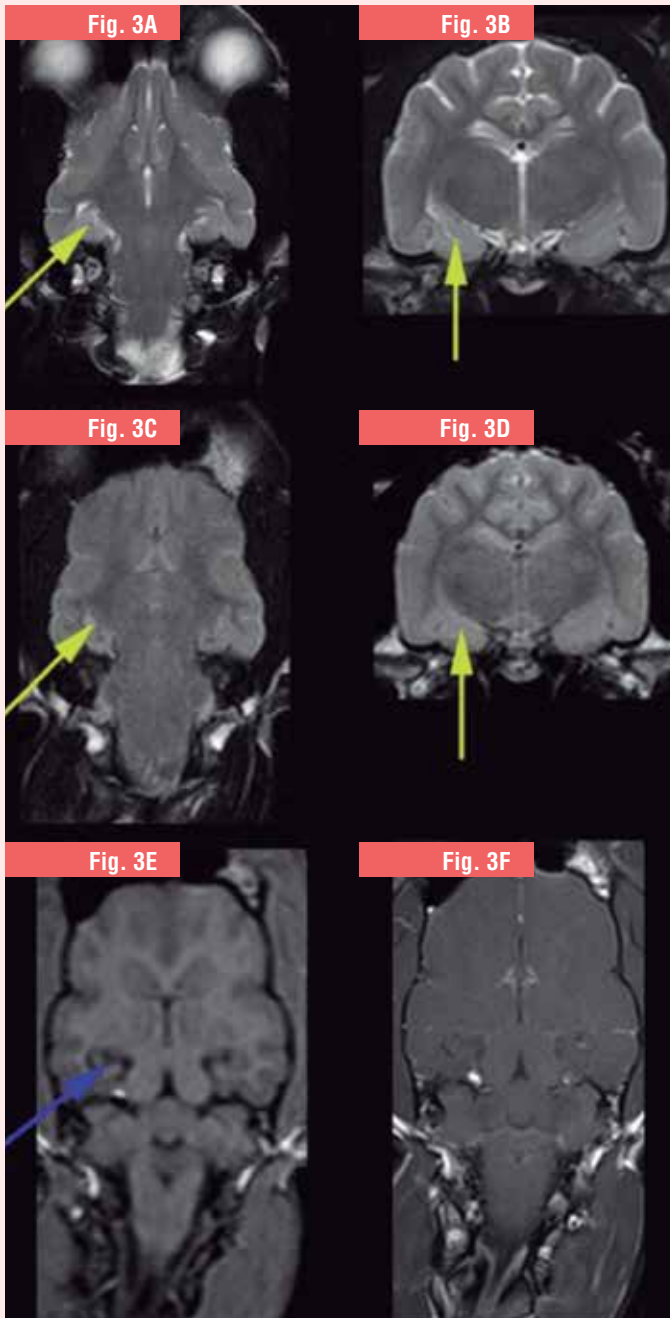


Figura 3. Cambios en el hipocampo de un gato Oriental de pelo corto, macho, castrado, de 22 meses de edad con epilepsia farmacorresistente. Las imágenes fueron obtenidas con un equipo de 1,5 T (Siemens Symphony, Erlangen, Alemania) 14 meses después de las imágenes de la figura 2. Pese al tratamiento inicial con corticoides y múltiples fármacos anticonvulsivantes, el gato tenía crisis casi a diario. **A.** Secuencia ponderada en T2 dorsal con orientación perpendicular al eje largo del hipocampo. **B.** Secuencia ponderada en T2 transversal con orientación paralela al eje largo del hipocampo. **C.** Secuencia FLAIR dorsal con orientación perpendicular al eje largo del hipocampo. **D.** Secuencia FLAIR transversal con orientación paralela al eje largo del hipocampo. **E.** Imagen ponderada en T1 en 3D con un espesor de corte de 1 mm, orientada de forma perpendicular al eje largo del hipocampo. **F.** Secuencia ponderada en T1 dorsal con orientación perpendicular al eje largo del hipocampo, obtenida luego de la administración de gadolinio. En las secuencias FLAIR y ponderada en T2 existe una reducción del volumen y una hiperintensidad del hipocampo (flechas amarillas). En la imagen ponderada en T1 en 3D es posible ver una pérdida de definición entre la sustancia gris y la blanca, además de una reducción del volumen del hipocampo (flecha azul). No hay un realce anormal con el agente de contraste gadolinio.

Protocolos de RM existentes

Los protocolos actuales varían sustancialmente entre instituciones. Un sondeo de los miembros del Grupo de Trabajo Internacional de Epilepsia Veterinaria (IVETF, por su sigla en inglés) determinó que todos los protocolos actuales incluyen la obtención de imágenes al menos en 2 orientaciones

(transversal y sagital) y la mayoría de ellos incluyen 3 planos (dorsal, típicamente con orientación paralela al paladar duro, en lugar de perpendicular al eje largo del hipocampo). Las imágenes ponderadas en T2, FLAIR ponderadas en T2 y ponderadas en T1 previas y posteriores a la administración de contraste paramagnético (basado en gadolinio) están incluidas como estándares

en la mayoría de los protocolos usados por los especialistas veterinarios. En cambio, en los protocolos de RM específicos para epilepsia en humanos, la administración rutinaria de gadolinio como contraste se considera poco ventajosa para el diagnóstico de la epilepsia idiopática o la epilepsia del lóbulo temporal y se reserva para pacientes en los cuales la existencia de un tumor,



Tabla 5. Razones por las que podría ser apropiado realizar estudios volumétricos del hipocampo u otras posibles áreas epileptogénicas

Establecer datos normativos

- Raza y variaciones de tamaño
- Edad
- Género
- En el sujeto, asimetría anatómica y funcional⁷⁵

Proveer datos basales

- En el momento del diagnóstico inicial y para la comparación en serie (por ej., si desarrolla epilepsia resistente a las drogas)

Identificar pacientes con mal pronóstico o menos probabilidad de responder al tratamiento

- Comparar el volumen con los datos normativos
- En el sujeto, asimetría en el volumen

Mejorar la selección de cohorte para el ingreso a ensayos clínicos de evaluación de

- Drogas antiepilépticas
- Agentes neuroprotectores que puedan modular las consecuencias de la epilepsia sobre la cognición y el comportamiento⁷⁶
- Nuevas modalidades de tratamiento

malformaciones vasculares o enfermedad inflamatoria o infecciosa es una preocupación o se sospecha a partir de la revisión de estudios no contrastados.³⁵ En medicina veterinaria, la administración rutinaria de gadolinio como medio de contraste ha sido cuestionada.³⁶ Otras secuencias que actualmente forman parte de “los protocolos cerebrales veterinarios” varían entre instituciones y pueden incluir eco de gradiente, recuperación de la inversión ponderada en T1, imagen ponderada por difusión, recuperación de la inversión de tau corta (STIR, por su sigla en inglés) u otras técnicas de supresión de la grasa.

Esta variación entre instituciones sugiere la necesidad de uniformar los protocolos de RM específicos para epilepsia en medicina veterinaria, a fin de disponer de una sólida plataforma para la comunicación clínica y la comparación de definiciones de casos entre los estudios de investigación. También existen argumentos a favor de un protocolo de RM optimizado para la evaluación de la epilepsia, que facilite un examen más detallado de las áreas susceptibles de generar y perpetuar las crisis, tales como las cortezas temporal y frontal, y otras estructuras que podrían ser examinadas posmortem. Tal protocolo debe contemplar las restricciones financieras, debe poder adaptarse a equipos de alto y bajo campo y también debe complementar los estudios patológicos.

Consenso sobre un protocolo de RM específico para epilepsia

En medicina veterinaria, existe la necesidad de contar con un protocolo de RM estandarizado y específico para epilepsia, que facilite un examen más detallado de las áreas susceptibles de generar y perpetuar las crisis, que complemente los estudios patológicos, que sea económico y fácil de implementar y que pueda ser adaptado a equipos de alto y bajo campo. La estandarización de la obtención de imágenes mejorará la comunicación clínica y la uniformidad de las definiciones de casos entre los estudios de investigación. Los protocolos propuestos por el IVETF se presentan en las **tablas 6 y 7**. Durante la implementación del protocolo, se recomienda probar los diferentes parámetros (tales como el ángulo de desviación) a fin de obtener un equilibrio óptimo entre el contraste de las sustancias gris y blanca y la SNR (se encuentra disponible información adicional sobre los parámetros de RM con equipos de 0,2, 1,5 y 3 T en: <https://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12917-015-0466-x>). Ambos protocolos comienzan con la obtención de una secuencia sagital. Debido a la diferencia en la definición anatómica, ésta es una secuencia ponderada en T2 en los equipos de alto campo y una secuencia ponderada

en T1 en los de bajo campo. Las imágenes sagitales, además de identificar patología estructural macroscópica, permiten evaluar la atrofia cerebelosa de acuerdo con el protocolo descrito por Thames y otros.³⁷ Usando imágenes parasagitales puede identificarse el eje largo del hipocampo (**figs. 4 a 9**). El hipocampo forma la pared medial del cuerno temporal del ventrículo lateral y en las imágenes parasagitales es delineado por el LCR contrastante. Después de la identificación del hipocampo, la secuencia ponderada en T2 y las otras son orientadas de forma paralela y perpendicular al eje largo del hipocampo (véanse las **figs. 4 y 7**). Las secuencias ponderadas en T2 y FLAIR son reconocidas como óptimas para la detección de lesiones epilépticas, y en particular de cambios en el hipocampo (véanse las **figs. 2 y 3**), en humanos; por lo tanto, en estos pacientes se obtendrían 2 secuencias FLAIR.³⁸ Sin embargo, dado que realizar 2 secuencias FLAIR podría incrementar el tiempo de exploración significativamente, el IVETF recomienda obtener como mínimo una secuencia FLAIR dorsal, con orientación perpendicular al eje largo del hipocampo, y de manera opcional una secuencia transversal adicional, con orientación paralela a dicho eje. Con los equipos de alto campo deberían obtenerse una secuencia eco de gradiente transversal o secuencias similares sensibles a la detección de hemosiderina y/o calcificación. Al



Tabla 6. Protocolo de RM específico para epilepsia propuesto para un equipo de alto campo

Protocolo específico para epilepsia veterinaria, propuesto para un equipo de 1,5 T Espesor de corte de 3 mm o menos
Secuencia ponderada en T2, 3 orientaciones de secuencia <ul style="list-style-type: none"> • Sagital: permite la identificación del eje largo del hipocampo • Dorsal, perpendicular al eje largo del hipocampo • Transversal, paralela al eje largo del hipocampo
Secuencia FLAIR, 1-2 orientaciones de secuencia para la angulación del hipocampo <ul style="list-style-type: none"> • Dorsal, perpendicular al eje largo del hipocampo • Transversal, paralela al eje largo del hipocampo (opcional)
Secuencia ponderada en T1 <ul style="list-style-type: none"> • En 3D de 1mm de tamaño de vóxel isotrópico (si es posible) o secuencia ponderada en T1 dorsal de rutina, perpendicular al eje largo del hipocampo • Secuencia ponderada en T1 posinyección de contraste paramagnético, si así lo indica otra patología o el deseo del clínico
Secuencias sensibles a hemosiderina/calcificación (por ej., eco de gradiente) <ul style="list-style-type: none"> • Transversal, paralela al eje largo del hipocampo

Tabla 7. Protocolo de RM específico para epilepsia propuesto para equipos de bajo campo

Protocolo de RM específico para epilepsia veterinaria, propuesto para equipos de 0,2 T Espesor de corte de 4 mm o menos
Secuencia ponderada en T1, 3 orientaciones de secuencia <ul style="list-style-type: none"> • Sagital: permite la identificación del eje largo del hipocampo • Dorsal, perpendicular al eje largo del hipocampo • Transversal, paralela al eje largo del hipocampo
Secuencia ponderada en T2, 2 orientaciones de secuencia para la angulación del hipocampo <ul style="list-style-type: none"> • Dorsal, perpendicular al eje largo del hipocampo • Transversal, paralela al eje largo del hipocampo
Secuencia FLAIR, 1-2 orientaciones de secuencia para la angulación del hipocampo <ul style="list-style-type: none"> • Dorsal, perpendicular al eje largo del hipocampo • Transversal, paralela al eje largo del hipocampo (opcional)
Secuencia ponderada en T1 poscontraste paramagnético <ul style="list-style-type: none"> • Si así lo indica otra patología o el deseo del clínico • Número de secuencias determinado por la patología

igual que las otras imágenes, esta imagen transversal debe tener una orientación paralela al hipocampo. Con los equipos de bajo campo es recomendable obtener secuencias adicionales ponderadas en T1 (tabla 5). Algunos resonadores de alto campo son capaces de obtener imágenes ponderadas en T1 en 3D con buena resolución (fig. 10 y véanse las figs. 3 y 8). Estas imágenes tienen un espesor de corte de 1 mm o menos, lo que mejora la oportunidad de detección de la lesión y la definición de la sustancia blanca y gris, y pueden ser procesadas

después de la obtención en cualquier plano anatómico, incluido el oblicuo. Además, facilitan las mediciones volumétricas y permiten el registro conjunto con otras modalidades o secuencias de RM.^{13,38} Si no fuera posible su obtención, entonces, se sugiere una secuencia ponderada en T1 dorsal con orientación paralela al eje largo del hipocampo. Como se ha indicado, hay argumentos en contra de la administración de rutina de contraste paramagnético; sin embargo, muchos neurólogos veterinarios podrían sentir que un examen por RM de un paciente epiléptico

está incompleto sin la aplicación del contraste y, por ende, estas secuencias serían una opción extra. No obstante, si se detecta una patología en un estudio sin contraste, está indicada la posterior realización de secuencias con gadolinio (véase la fig. 10). El espesor de corte recomendado es de 3 mm o menos para los equipos de alto campo y de 4 mm o menos para los de bajo campo. Tal protocolo podría dar 6-7 secuencias con un equipo tanto de alto campo como de bajo campo (sin incluir el uso opcional de realce con contraste paramagnético).

Fig. 4

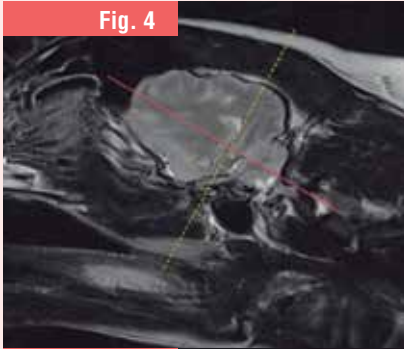


Figura 4. Corte parasagital correspondiente a un protocolo de RM específico para epilepsia veterinaria, propuesto para un equipo de 1,5 T (Siemens Symphony, Erlangen, Alemania). La imagen parasagital ponderada en T2 del cerebro muestra un plano de secuencia paralelo (línea de puntos amarilla) y perpendicular (línea continua roja) al eje largo del hipocampo.

Fig. 5A

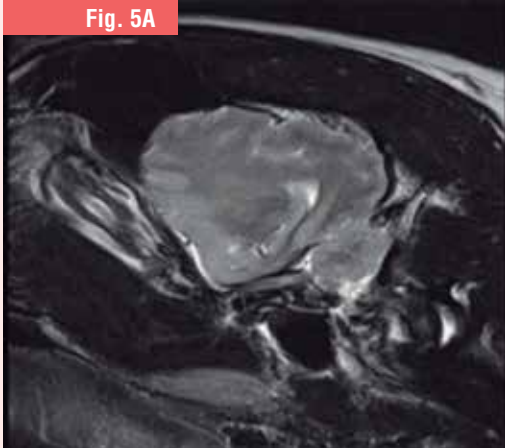


Fig.5B

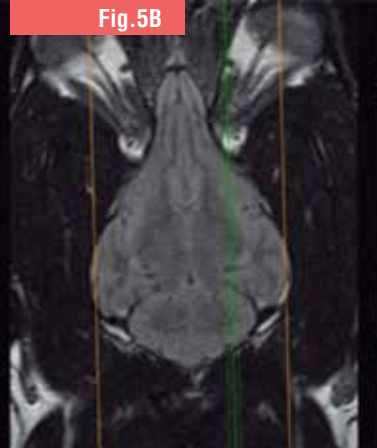


Fig.5C



Fig. 6A



Fig. 6B



Fig. 6C



Figura 5. Protocolo de RM específico para epilepsia veterinaria, propuesto para un equipo de alto campo. Las imágenes fueron obtenidas con un resonador de 1,5 T (Siemens Symphony, Erlangen, Alemania) e ilustran la posición del corte parasagital que contiene el hipocampo. **A.** Corte parasagital de imagen ponderada en T2, que muestra el hipocampo para secuencias orientadas respecto de su eje largo. **B.** Secuencia FLAIR dorsal del cerebro a nivel de las órbitas, que ilustra la posición del corte parasagital (línea verde). **C.** Secuencia ponderada en T2 transversal del cerebro a nivel del hipocampo, que muestra la posición del corte parasagital (línea verde)

Figura 6. Variación de la apariencia del hipocampo en diferentes formas de cráneos. Braquicefálico (**A**) versus mesocefálico (**B**) versus dolichocefálico (**C**) en escaneos transversales con una orientación paralela al eje largo del hipocampo.

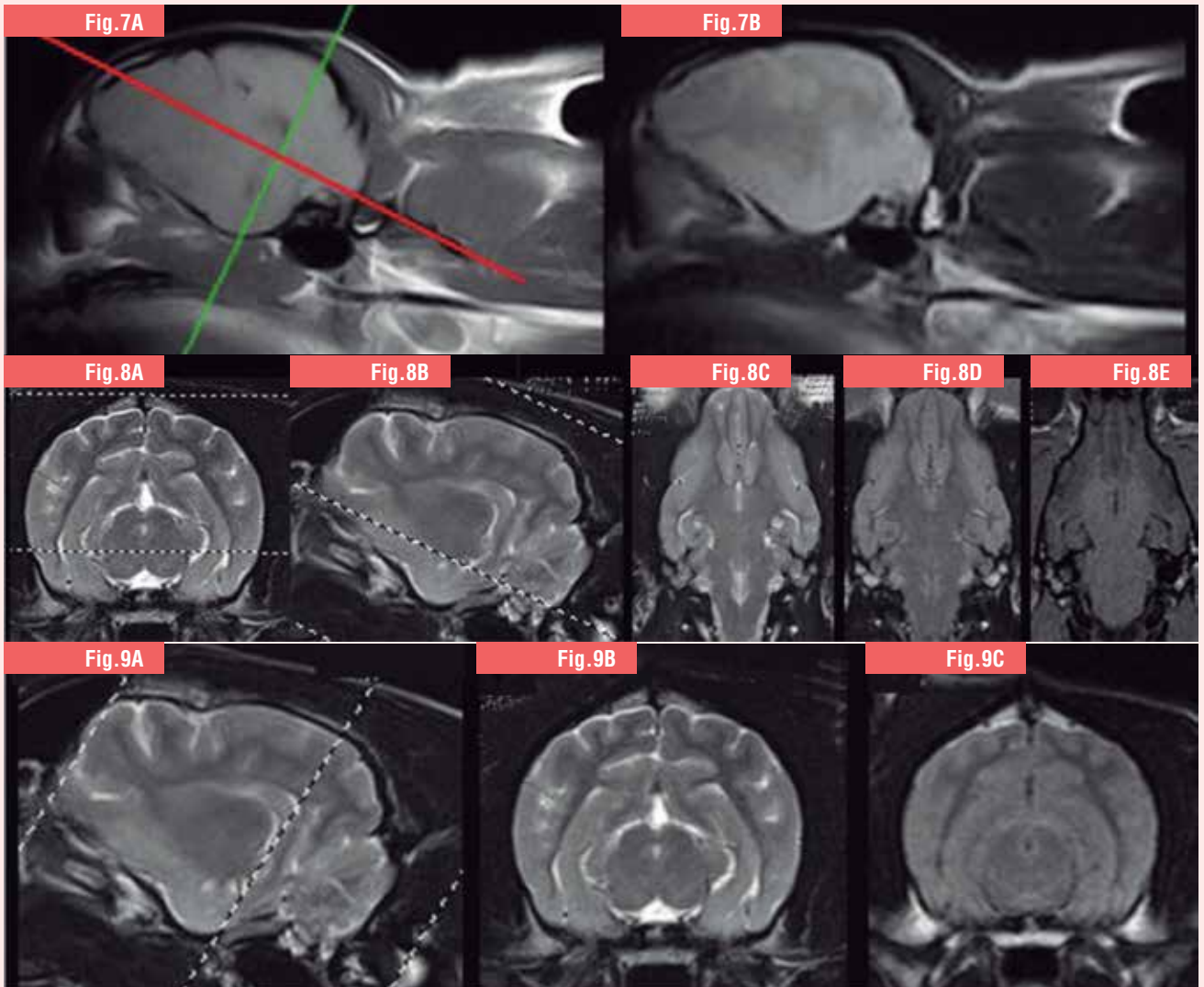


Figura 7. Protocolo de RM específico para epilepsia veterinaria, propuesto para un equipo de bajo campo. **A.** Imagen parasagital ponderada en T1 del cerebro, que muestra un plano de secuencia con orientación paralela (línea verde) y perpendicular (línea continua roja) al eje largo del hipocampo. Cuando se utilizan equipos de bajo campo es más fácil identificar el hipocampo en las imágenes ponderadas en T1. **B.** Imagen parasagital ponderada en T2 incluida para su comparación con A. Ambas fueron obtenidas con un equipo de 0,2 T (Esaote Grande, Génova, Italia).

Figura 8. Protocolo de RM específico para epilepsia veterinaria, propuesto para un equipo de alto campo. El tiempo de obtención de 6 secuencias (figs. 8 y 9) con un equipo de 1,5 T fue de 45 minutos. El paciente era un Cocker spaniel hembra de 16 meses con epilepsia. **A y B.** Imágenes ponderadas en T2 transversal y parasagital, que ilustran la orientación de corte. **C.** Secuencia ponderada en T2 dorsal con orientación perpendicular al eje largo del hipocampo. **D.** Secuencia FLAIR dorsal con orientación perpendicular al eje largo del hipocampo. **E.** Imagen ponderada en T1 en 3D dorsal con un espesor de corte de 1 mm y orientación perpendicular al eje largo del hipocampo.

Figura 9. Protocolo de RM específico para epilepsia veterinaria, propuesto para un equipo de alto campo. **A.** Imagen ponderada en T2 parasagital, que muestra la orientación del corte. **B.** Secuencia ponderada en T2 transversal con orientación paralela al eje largo del hipocampo. **C.** Secuencia FLAIR transversal con orientación paralela al eje largo del hipocampo. Imágenes obtenidas con un resonador de 1,5 T (Siemens Symphony, Erlangen, Alemania).

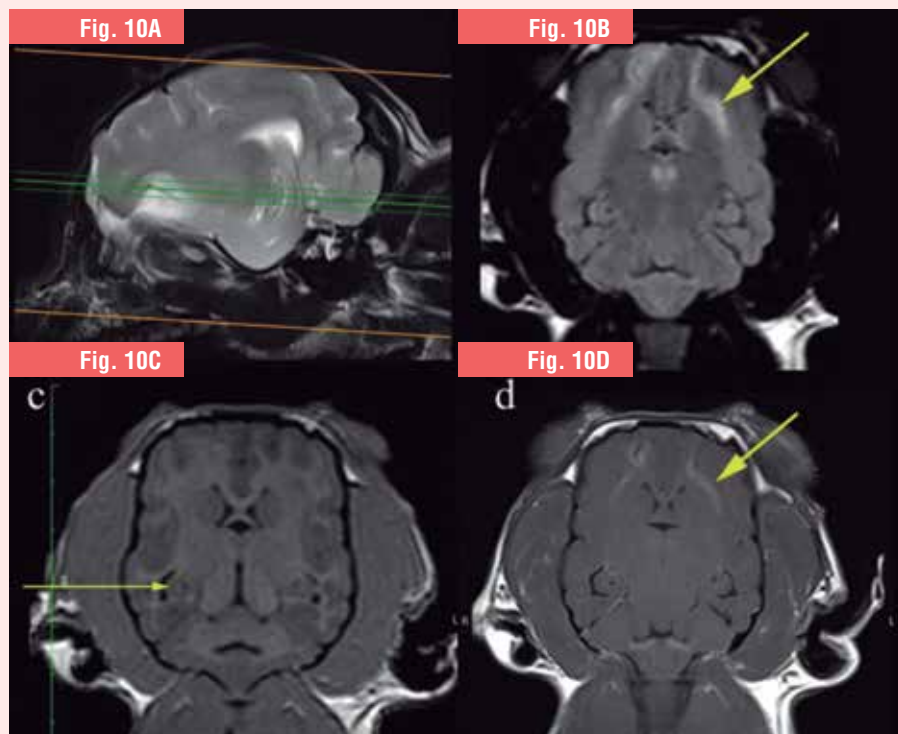


Figura 10. RM correspondiente a un Chihuahua hembra, entera, de 5 años y 2,95 kg, que fue objeto de investigación diagnóstica por la presentación de crisis agrupadas. **A.** Imagen parasagital que muestra el hipocampo y el plano de secuencia perpendicular al eje largo. **B.** Secuencia FLAIR dorsal con orientación perpendicular al eje largo del hipocampo, en la que se ve hiperintensidad de la corteza frontal (flecha corta). Aunque este protocolo está optimizado para la detección de lesiones del hipocampo, no compromete la visualización de otras patologías. **C.** Imagen ponderada en T1 en 3D dorsal con un espesor de corte de un 1 mm y orientación perpendicular al eje largo del hipocampo. La estructura enrollada del hipocampo está claramente definida a pesar del pequeño tamaño del paciente. Además, puede observarse el límite entre la sustancia blanca y la gris (flecha larga). **D.** Imagen ponderada en T1 posterior a la administración de gadolinio, obtenida en una investigación posterior de la patología de la corteza frontal. El diagnóstico de esta paciente fue encefalitis necrotizante. Imágenes obtenidas con un resonador de 1,5 T (Siemens Symphony, Erlangen, Alemania).

Referencias

1. Kearsley-Fleet L, O'Neill DG, Volk HA, Church DB, Brodbelt DC. Prevalence and risk factors for canine epilepsy of unknown origin in the UK. *Vet Rec.* 2013;172(13):338.
2. Hesse L, Nodtvedt A, Jaderlund KH, Berendt M, Egenvall A. A cohort study of epilepsy among 665,000 insured dogs: incidence, mortality and survival after diagnosis. *Vet J.* 2014;202(3):471-6.
3. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia.* 2011;52(6):1052-7.
4. Craven I, Griffiths PD, Hoggard N. Magnetic resonance imaging of epilepsy at 3 Tesla. *Clin Radiol.* 2011;66(3):278-86.
5. Kuzniecky R, Garcia JH, Faught E, Morawetz RB. Cortical dysplasia in temporal lobe epilepsy: magnetic resonance imaging correlations. *Ann Neurol.* 1991;29(3):293-8.
6. Raymond AA, Fish DR, Sisodiya SM, Alsanjari N, Stevens JM, Shorvon SD. Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysembryoplastic neuroepithelial tumour and dysgenesis of the archicortex in epilepsy. Clinical, EEG and neuroimaging features in 100 adult patients. *Brain.* 1995;118(Pt 3):629-60.
7. Konar M, Lang J. Pros and cons of low-field magnetic resonance imaging in veterinary practice. *Vet Radiol Ultrasound.* 2011;52(1 Suppl 1):S5-14.
8. So EL, Lee RW. Epilepsy surgery in MRI-negative epilepsies. *Curr Opin Neurol.* 2014;27(2):206-12.
9. Vasta R, Caligiuri ME, Labate A, Cherubini A, Mumoli L, Ferlazzo E, et al. 3-T magnetic resonance imaging simultaneous automated multimodal approach improves detection of ambiguous visual hippocampal sclerosis. *Eur J Neurol.* 2015;22(4):725-e47.
10. Thompson DK, Ahmadzai ZM, Wood SJ, Inder TE, Warfield SK, Doyle LW, et al. Optimizing hippocampal segmentation in infants utilizing MRI post-acquisition processing. *Neuroinformatics.* 2012;10(2):173-80.
11. Ding YS, Chen BB, Glielmi C, Friedman K, Devinsky O. A pilot study in epilepsy patients using simultaneous PET/MR. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;4(5):459-70.
12. Haneef Z, Chen DK. Functional neuroimaging as a pre-surgical tool in epilepsy. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014;17 Suppl 1:S56-64.
13. Shah AK, Mittal S. Evaluation of magnetic resonance imaging-negative drug-resistant epilepsy. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014;17 Suppl 1:S80-8.
14. Smith PM, Talbot CE, Jeffery ND. Findings on low-field cranial MR images in



- epileptic dogs that lack interictal neurological deficits. *Vet J.* 2008;176(3):320–5.
15. Kuwabara T, Hasegawa D, Kobayashi M, Fujita M, Orima H. Clinical magnetic resonance volumetry of the hippocampus in 58 epileptic dogs. *Vet Radiol Ultrasound.* 2010;51(5):485–90.
 16. Mizoguchi S, Hasegawa D, Kuwabara T, Hamamoto Y, Ogawa F, Fujiwara A, et al. Magnetic resonance volumetry of the hippocampus in familial spontaneous epileptic cats. *Epilepsy Res.* 2014;108(10):1940–4.
 17. Schwartz M, Lamb CR, Brodbelt DC, Volk HA. Canine intracranial neoplasia: clinical risk factors for development of epileptic seizures. *J Small Anim Pract.* 2011;52(12):632–7.
 18. Hecht S, Adams WH. MRI of brain disease in veterinary patients part 2: Acquired brain disorders. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2010;40(1):39–63.
 19. Rosenow F, Luders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain.* 2001;124(Pt 9):1683–700.
 20. Duncan JS. Neuroimaging methods to evaluate the etiology and consequences of epilepsy. *Epilepsy Res.* 2002;50(1–2):131–40.
 21. Mellema LM, Koblík PD, Kortz GD, LeCouteur RA, Chechowicz MA, Dickinson PJ. Reversible magnetic resonance imaging abnormalities in dogs following seizures. *Vet Radiol Ultrasound.* 1999;40(6):588–95.
 22. Viitmaa R, Cizinauskas S, Bergamasco LA, Kuusela E, Pascoe P, Teppo AM, et al. Magnetic resonance imaging findings in Finnish Spitz dogs with focal epilepsy. *J Vet Intern Med.* 2006;20(2):305–10.
 23. Pakozdy A, Glantschnigg U, Leschnik M, Hechinger H, Moloney T, Lang B, et al. EEG-confirmed epileptic activity in a cat with VGKC-complex/LGI1 antibody-associated limbic encephalitis. *Epileptic Disord.* 2014;16(1):116–20.
 24. Goncalves R, Anderson TJ, Innocent G, Penderis J. Effect of seizures on cerebrospinal fluid analysis in dogs with idiopathic epilepsy. *Vet Rec.* 2010;166(16):497–8.
 25. Goldberg H, Weinstock A, Bergsland N, Dwyer MG, Farooq O, Sazgar M, et al. MRI segmentation analysis in temporal lobe and idiopathic generalized epilepsy. *BMC Neurol.* 2014;14:131.
 26. Cendes F, Sakamoto AC, Spreafico R, Bingaman W, Becker AJ. Epilepsies associated with hippocampal sclerosis. *Acta Neuropathol.* 2014;128(1):21–37.
 27. McIntosh AM, Kalnins RM, Mitchell LA, Fabinyi GC, Briellmann RS, Berkovic SF. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain.* 2004;127(Pt 9):2018–30.
 28. Fiest KM, Sajobi TT, Wiebe S. Epilepsy surgery and meaningful improvements in quality of life: results from a randomized controlled trial. *Epilepsia.* 2014;55(6):886–92.
 29. Ebert U, Brandt C, Loscher W. Delayed sclerosis, neuroprotection, and limbic epileptogenesis after status epilepticus in the rat. *Epilepsia.* 2002;43 Suppl 5:86–95.
 30. Klang A, Thaller D, Schmidt P, Kovacs GG, Halasz P, Pakozdy A. Bilateral Dentate Gyrus Structural Alterations in a Cat Associated With Hippocampal Sclerosis and Intraventricular Meningioma. *Vet Pathol.* 2015.
 31. Wagner E, Rosati M, Molin J, Foitzik U, Wahle AM, Fischer A, et al. Hippocampal sclerosis in feline epilepsy. *Brain Pathol.* 2014;24(6):607–19.
 32. Singh P, Kaur R, Saggar K, Singh G, Kaur A. Qualitative and quantitative hippocampal MRI assessments in intractable epilepsy. *BioMed Res Int.* 2013;2013:480524.
 32. Milne ME, Anderson GA, Chow KE, O'Brien TJ, Moffat BA, Long SN. Description of technique and lower reference limit for magnetic resonance imaging of hippocampal volumetry in dogs. *Am J Vet Res.* 2013;74(2):224–31.
 33. Farid N, Girard HM, Kemmotsu N, Smith ME, Magda SW, Lim WY, et al. Temporal lobe epilepsy: quantitative MR volumetry in detection of hippocampal atrophy. *Radiology.* 2012;264(2):542–50.
 34. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, Harvey AS, Kuzniecky R, Hertz-Pannier L, et al. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia.* 2009;50(9):2147–53.
 35. Ives EJ, Rousset N, Heliczer N, Heritage ME, Vanhaesebrouck AE. Exclusion of a brain lesion: is intravenous contrast administration required after normal precontrast magnetic resonance imaging? *J Vet Intern Med.* 2014;28(2):522–8.
 36. Thames RA, Robertson ID, Flegel T, Henke D, O'Brien DP, Coates JR, et al. Development of a morphometric magnetic resonance image parameter suitable for distinguishing between normal dogs and dogs with cerebellar atrophy. *Vet Radiol Ultrasound.* 2010;51(3):246–53.
 37. Wellmer J, Quesada CM, Rothe L, Elger CE, Bien CG, Urbach H. Proposal for a magnetic resonance imaging protocol for the detection of epileptogenic lesions at early outpatient stages. *Epilepsia.* 2013;54(11):1977–87.
 38. Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, Kurthen M, Reuber M, Fernandez G, et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73(6):643–7.
 39. Knowler SP, McFadyen AK, Freeman C, Kent M, Platt SR, Kibar Z, et al. Quantitative analysis of Chiari-like malformation and syringomyelia in the griffon bruxellois dog. *PLoS One.* 2014;9(2), e88120.
 40. Wellmer J, Parpaley Y, von Lehe M, Huppertz HJ. Integrating magnetic resonance imaging postprocessing results into neuronavigation for electrode implantation and resection of subtle focal cortical dysplasia in previously cryptogenic epilepsy. *Neurosurgery.* 2010;66(1):187–94. discussion 194–185.
 41. Wheless JW, Castillo E, Maggio V, Kim HL, Breier JI, Simos PG, et al. Magnetoencephalography (MEG) and magnetic source imaging (MSI). *Neurologist.* 2004;10(3):138–53.
 42. Jantti V, Baer G, Yli-Hankala A, Hamalainen M, Hari R. MEG burst suppression in an anaesthetized dog. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1995;39(1):126–8.
 43. Szmuk P, Kee S, Pivalizza EG, Warters RD, Abramson DC, Ezri T. Anaesthesia for magnetoencephalography in children with intractable seizures. *Paediatr Anaesth.* 2003;13(9):811–7.
 44. Velmurugan J, Sinha S, Sathishchandra P. Magnetoencephalography recording and analysis. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014;17 Suppl 1:S113–9.
 45. Viitmaa R, Haaparanta-Solin M, Snellman M, Cizinauskas S, Orro T, Kuusela E, et al. Cerebral glucose utilization measured with high resolution positron



- emission tomography in epileptic Finnish Spitz dogs and healthy dogs. *Vet Radiol Ultrasound*. 2014;55(4):453–61.
46. Jokinen TS, Haaparanta-Solin M, Viitmaa R, Gronroos TJ, Johansson J, Bergamasco L, et al. FDG-PET in healthy and epileptic Lagotto Romagnolo dogs and changes in brain glucose uptake with age. *Vet Radiol Ultrasound*. 2014;55(3):331–41.
 47. De Ciantis A, Lemieux L. Localisation of epileptic foci using novel imaging modalities. *Curr Opin Neurol*. 2013;26(4):368–73.
 48. von Oertzen TJ, Mormann F, Urbach H, Reichmann K, Koenig R, Clusmann H, et al. Prospective use of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI (SISCOM) in presurgical evaluation of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(12):2239–48.
 49. Martle V, Peremans K, Audenaert K, Vermeire S, Bhatti S, Gielen I, et al. Regional brain perfusion in epileptic dogs evaluated by technetium-99 m-ethyl cysteinatate dimer SPECT. *Vet Radiol Ultrasound*. 2009;50(6):655–9.
 50. Focke NK, Diederich C, Helms G, Nitsche MA, Lerche H, Paulus W. Idiopathic-generalized epilepsy shows profound white matter diffusion-tensor imaging alterations. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(7):3332–42.
 51. Anaya Garcia MS, Hernandez Anaya JS, Marrufo Melendez O, Velazquez Ramirez JL, Palacios Aguiar R. In Vivo study of cerebral white matter in the dog using diffusion tensor tractography. *Vet Radiol Ultrasound*. 2015;56(2):188–95.
 52. Wei PT, Leong D, Calabrese E, White L, Pierce T, Platt S, et al. Diffusion tensor imaging of neural tissue organization: correlations between radiologic and histologic parameters. *Neuroradiol J*. 2013;26(5):501–10.
 53. Jacqmot O, Van Thielen B, Fierens Y, Hammond M, Willekens I, Van Schuerbeek P, et al. Diffusion tensor imaging of white matter tracts in the dog brain. *Anat Rec (Hoboken)*. 2013;296(2):340–9.
 54. Ogata N, Gillis TE, Liu X, Cunningham SM, Lowen SB, Adams BL, et al. Brain structural abnormalities in Doberman pinschers with canine compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;45:1–6.
 55. Hall AJ, Brown TA, Grahm JA, Gati JS, Nixon PL, Hughes SM, et al. There's more than one way to scan a cat: imaging cat auditory cortex with high-field fMRI using continuous or sparse sampling. *J Neurosci Methods*. 2014;224:96–106.
 56. Berns GS, Brooks AM, Spivak M. Functional MRI in awake unrestrained dogs. *PLoS One*. 2012;7(5), e38027.
 57. Cook PF, Spivak M, Berns GS. One pair of hands is not like another: caudate BOLD response in dogs depends on signal source and canine temperament. *Peer J*. 2014;2, e596.
 58. Berns GS, Brooks AM, Spivak M. Scent of the familiar: an fMRI study of canine brain responses to familiar and unfamiliar human and dog odors. *Behav Processes*. 2015;110:37–46.
 59. Gygax L, Reefmann N, Pilheden T, Scholkman F, Keeling L. Dog behavior but not frontal brain reaction changes in repeated positive interactions with a human: a non-invasive pilot study using functional near-infrared spectroscopy (fNIRS). *Behav Brain Res*. 2014;281C:172–6.
 60. Hammen T, Kerling F, Schwarz M, Stadlbauer A, Ganslandt O, Keck B, et al. Identifying the affected hemisphere by (1)H-MR spectroscopy in patients with temporal lobe epilepsy and no pathological findings in high resolution MRI. *Eur J Neurol*. 2006;13(5):482–90.
 61. Guye M, Ranjeva JP, Le Fur Y, Bartolomei F, Confort-Gouny S, Regis J, et al. 1H-MRS imaging in intractable frontal lobe epilepsies characterized by depth electrode recording. *Neuroimage*. 2005;26(4):1174–83.
 62. Ono K, Kitagawa M, Ito D, Tanaka N, Watari T. Regional variations and age-related changes detected with magnetic resonance spectroscopy in the brain of healthy dogs. *Am J Vet Res*. 2014;75(2):179–86.
 63. Neppi R, Nguyen CM, Bowen W, Al-Saadi T, Pallagi J, Morris G, et al. In vivo detection of postictal perturbations of cerebral metabolism by use of proton MR spectroscopy: preliminary results in a canine model of prolonged generalized seizures. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(10):1933–43.
 64. Stadler KL, Ober CP, Feeney DA, Jessen CR. Multivoxel proton magnetic resonance spectroscopy of inflammatory and neoplastic lesions of the canine brain at 3.0 T. *Am J Vet Res*. 2014;75(11):982–9.
 65. Deibler AR, Pollock JM, Kraft RA, Tan H, Burdette JH, Maldjian JA. Arterial spin-labeling in routine clinical practice, part 1: technique and 67. Lim YM, Cho YW, Shamim S, Solomon J, Birn R, Luh WM, et al. Usefulness of pulsed arterial spin labeling MR imaging in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2008;82(2–3):183–9.
 66. 68. Wolf RL, Alsop DC, Levy-Reis I, Meyer PT, Maldjian JA, Gonzalez-Atavales J, et al. Detection of mesial temporal lobe hypoperfusion in patients with temporal lobe epilepsy by use of arterial spin labeled perfusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(7):1334–41.
 67. 69. Casey KM, Bollen AW, Winger KM, Vernau KM, Dickinson PJ, Higgins RJ, et al. Bilaterally symmetric focal cortical dysplasia in a golden retriever dog. *J Comp Pathol*. 2014;151(4):375–9.
 68. 70. Abramson CJ, Platt SR, Jakobs C, Verhoeven NM, Dennis R, Garosi L, et al. L-2-Hydroxyglutaric aciduria in Staffordshire Bull Terriers. *J Vet Intern Med*. 2003;17(4):551–6.
 69. 71. Bathen-Noethen A, Stein VM, Puff C, Baumgaertner W, Tipold A. Magnetic resonance imaging findings in acute canine distemper virus infection. *J Small Anim Pract*. 2008;49(9):460–7.
 70. 72. Laothamatas J, Wacharapluesadee S, Lumlerdacha B, Ampawong S, Tepsuthanon V, Shuangshoti S, et al. Furious and paralytic rabies of canine origin: neuroimaging with virological and cytokine studies. *J Neurovirol*. 2008;14(2):119–29.
 71. 73. Torisu S, Washizu M, Hasegawa D, Orima H. Brain magnetic resonance imaging characteristics in dogs and cats with congenital portosystemic shunts. *Vet Radiol Ultrasound*. 2005;46(6):447–51.
 72. 74. Garosi LS, Dennis R, Platt SR, Corletto F, de Lahunta A, Jakobs C. Thiamine deficiency in a dog: clinical, clinicopathologic, and magnetic resonance imaging findings. *J Vet Intern Med*. 2003;17(5):719–23.
 73. 75. Guadalupe T, Zwiwers MP, Teumer A, Wittfeld K, Vasquez AA, Hoogman M, et al. Measurement and genetics of human subcortical and hippocampal asymmetries in large datasets. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(7):3277–89.
 74. 76. Fernandes MJ, Carneiro JE, Amorim RP, Araujo MG, Nehlig A. Neuroprotective agents and modulation of temporal lobe epilepsy. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2015;7:90–106.



Conocimiento actual del IVTF Epilepsia idiopática de origen genético o presuntamente genético en perros de raza pura

Velia-Isabel Hülsmeier,* Andrea Fischer, Paul J.J. Mandigers, Luisa DeRisio, Mette Berendt[†], Clare Rusbridge, Sofie F.M. Bhatti, Akos Pakozdy, Edward E. Patterson, Simon Platt, Rowena M.A. Packer y Holger A. Volk

* Centro de Medicina Clínica Veterinaria, Universidad Ludwig-Maximilians, Munich, Alemania. E-mail: v.huelsmeier@medizinische-kleintierklinik.de

Introducción

La epilepsia idiopática canina es una enfermedad neurológica común y recientemente ha sido definida como la ocurrencia de 2 o más crisis no provocadas en un lapso inferior a 24 horas, sin otra etiología subyacente identificable más que un presunto origen genético.

El diagnóstico de la epilepsia idiopática aún se realiza por exclusión. Un abordaje diagnóstico es esencial porque la exactitud del diagnóstico impacta en las decisiones de tratamiento y reproducción.¹ Los perros afectados a menudo requieren medicación antiepiléptica de por vida y consultas de control regulares. Como consecuencia, la vida cotidiana de los propietarios se ve afectada por preocupaciones relativas a las crisis de sus mascotas y por cambios en la rutina diaria.¹⁻⁴ Además, la epilepsia idiopática canina se caracteriza por su amplia gama de signos clínicos, su edad de inicio y sus factores genéticos subyacentes (tablas 1 y 2).^{5,6} En los últimos años, se han comunicado casos de epilepsia idiopática de origen genético comprobado o sospechado en perros de raza pura. La mayoría de los estudios estuvieron enfocados en las características clínicas y los aspectos ge-

néticos. No obstante, muchos de estos estudios aún no han identificado mutaciones genéticas causales, lo que sugiere dos posibilidades: por un lado, que el grupo de investigación en cuestión no contaba con recursos o disponibilidad para pasar de una identificación clínica a una identificación de los genes que causan la epilepsia monogénica; o por otro lado, que la herencia es tan compleja que involucra diversos genes susceptibles y, a su vez, es el reflejo de interacciones ambientales adicionales, como se ha propuesto para muchas epilepsias genéticas humanas.⁵⁻⁷ La respuesta de cada perro al tratamiento antiepiléptico también puede ser compleja y, en algunos individuos, el éxito terapéutico representa un reto en términos de tiempo y costos porque existe un elevado riesgo de deterioro de la calidad de vida, muerte prematura o eutanasia cuando las crisis no pueden ser controladas adecuadamente.⁸⁻¹³ Se han comunicado datos variables de prevalencia estimada en la población general de perros.¹⁴⁻¹⁷ La verdadera prevalencia de la epilepsia en esta especie es desconocida, pero se estima que es del 0,6-0,75% en la población canina general.^{16,18} No obstante, cuando se consideran poblaciones hospitalarias, las tasas de prevalencia pueden oscilar entre

el 0,5-5% en pacientes no derivados y el 1-2,6% en pacientes derivados.^{14-17,19-22} En razas que están predispuestas a la epilepsia idiopática, se han comunicado tasas de prevalencia considerablemente superiores²³⁻²⁶ a las correspondientes a la población canina general (tabla 3), razón por la que se sospecha que existe un componente genético en ciertas razas caninas. Los datos actuales muestran que el curso clínico, la semiología de las crisis, la respuesta a los tratamientos y la heredabilidad pueden diferir sustancialmente entre perros de distintas razas y también entre poblaciones de la misma raza residentes en distintas regiones geográficas, lo que señala la complejidad de esta enfermedad. En resumen, el conocimiento y la consideración de las diferencias específicas de raza (o incluso específicas de poblaciones) son importantes, porque podrían influir en la elección del régimen de tratamiento, el pronóstico del paciente y las recomendaciones dadas a los propietarios del perro epiléptico. En el futuro, el conocimiento de los síndromes epilépticos específicos de cada raza podría ser definido con más detalle, lo que permitirá no solo avanzar en la identificación de las mutaciones genéticas causales,



Tabla 1. Descripción de datos específicos de raza con respecto a la edad de inicio de las crisis

Raza	Edad de inicio de las crisis	Referencia
Pastor australiano	2,5 años (mediana)	Weissl et al., 2012 ⁹
Pastor belga	3,3 años (promedio) 3,3 años (promedio)	Berendt et al., 2008 ²³ Seppala et al., 2012 ³⁴
Boyero de Berna	26,5 meses (promedio)	Kathmann et al., 1999 ⁴⁵
Border collie	2,5 años (mediana)	Hülsmeier et al., 2010 ⁸
Border terrier	3,2 años (promedio)	Kloene et al., 2008 ⁵⁶
Dálmata	2,9 años (mediana), 3,2 años (promedio)	Licht et al., 2002 ⁶⁵
Springer spaniel inglés	3 años (promedio)	Patterson et al., 2005 ⁷⁴
Spitz finlandés	3 años (promedio)	Vitmaa et al., 2013 ⁸²
Retriever dorado	27,5 meses (promedio) 24,9 meses (promedio)	Srenk et al., 1994 ⁸⁴ Lengweiler y Jaggy, 1999
Vizsla húngaro (magiar)	3 años (mediana)	Patterson et al., 2003 ⁸⁷
Wolfhound irlandés	3 años en el 73% de los perros	Casal et al., 2006 ²⁴
Spinone italiano	38 meses (promedio)	DeRisio et al., 2015 ⁹³
Labrador retriever	30,6 meses (promedio) 34 meses machos; 28 meses hembras (promedio) 4 años en el 76% de los perros	Jaggy et al., 1998 ⁹⁵ Heynold et al., 1997 ⁹⁴ Berendt et al., 2002 ²⁶
Lagotto romagnolo	6,3 semanas (promedio)	Jokinen et al., 2007 ¹⁰⁵
Pequeño basset grifón vendeano	2 años (mediana)	Gulløv et al., 2011 ²⁵
Pastor de Shetland	Predominantemente entre 1 y 1,5 años	Morita et al., 2002 ¹⁰⁹
Caniche estándar	3,7 años (mediana) 2,4 años (mediana), 2,8 años (promedio)	Licht et al., 2007 ¹¹³ Licht et al., 2002 ⁶⁵

sino que también ayudará a sustentar el desarrollo de tratamientos “personalizados” o “específicos de raza”. El presente artículo revisa las razas caninas que han sido identificadas como predisuestas a la epilepsia idiopática y pone un énfasis especial en los diferentes fenotipos de la epilepsia referidos a las características clínicas, la respuesta al tratamiento y la herencia. Adicionalmente, destaca

aquellas enfermedades específicas de raza que podrían ser diagnósticos diferenciales de la epilepsia idiopática. La terminología de las crisis usada en los estudios originales ha sido adaptada y unificada (en la medida de lo posible) en todo el manuscrito de acuerdo con los nuevos lineamientos de definición, clasificación y terminología de la epilepsia en animales de compañía.

Pastor australiano

En la bibliografía actual, hay un solo estudio disponible sobre la epilepsia idiopática específica del Pastor australiano.⁹ Este estudio de cohorte longitudinal alemán fue publicado en 2012 e incluye datos detallados de 50 perros Pastor australiano (de Alemania, Suecia y Austria). Cincuenta perros no afectados de la mis-



Tabla 2. Descripción de datos específicos de raza relacionados con los tipos de crisis y la remisión

Raza	Tipo de crisis	Antecedentes de crisis agrupadas o estado epiléptico	Tasa de remisión	Referencia
Pastor australiano	36% crisis epilépticas generalizadas 26% crisis epilépticas focales con evolución a crisis generalizadas 38% crisis de ambos tipos 52% crisis epilépticas (además de crisis epilépticas generalizadas o focales con evolución a crisis generalizadas)	20% crisis agrupadas 12% estado epiléptico 48% antecedentes de ambos	12%	Weissl et al., 2012 ⁹
Pastor belga	18% crisis epilépticas generalizadas 25% crisis epilépticas focales 53% crisis epilépticas focales con evolución a crisis generalizadas 4% no clasificadas	N.E.	N.E.	Berendt et al., 2008 ²³
	6% crisis epilépticas generalizadas 83% crisis epilépticas focales 11% no clasificadas	N.E.	N.E.	Berendt et al., 2009 ⁴¹
	N.E.	33% crisis agrupadas	13,7%	Gulløv et al., 2012 ³⁷
	18% crisis epilépticas generalizadas 7% crisis epilépticas focales 37% crisis epilépticas focales con evolución a crisis generalizadas 34% crisis epilépticas generalizadas de inicio desconocido 4% no clasificadas	33% crisis agrupadas	N.E.	Seppala et al., 2012 ³⁴
Boyero de Berna	98% crisis epilépticas generalizadas 2% crisis epilépticas focales <i>No se realizó la distinción entre crisis epilépticas generalizadas (primarias) y crisis epilépticas focales con evolución a crisis generalizadas</i>	N.E.	N.E.	Kathmann et al., 1999 ⁴⁵
Border collie	8% crisis epilépticas generalizadas 78% crisis epilépticas focales con evolución a crisis generalizadas 14% no clasificadas 45% crisis epilépticas focales (además de crisis epilépticas generalizadas o focales con evolución a crisis generalizadas)	45% crisis agrupadas 4% estado epiléptico 49% antecedentes de ambos	18%	Hülsmeier et al., 2010 ³
Border terrier	68% crisis epilépticas generalizadas 32% crisis epilépticas focales <i>No se realizó la distinción entre crisis epilépticas generalizadas (primarias) y crisis epilépticas focales con evolución a crisis generalizadas</i>	N.E.	N.E.	Kloene et al., 2008 ⁵⁶



Tabla 2. Descripción de datos específicos de raza relacionados con los tipos de crisis y la remisión (*cont.*)

Raza	Tipo de crisis	Antecedentes de crisis agrupadas o estado epiléptico	Tasa de remisión	Referencia
Cavalier King Charles spaniel	39% crisis epilépticas generalizadas 36% crisis epilépticas focales 25% crisis epilépticas focales con evolución a crisis generalizadas	N.E.	N.E.	Driver et al., 2013 ⁵⁹
Collie (de pelo largo y pelo corto)	Predominio de crisis epilépticas generalizadas <i>No se realizó la distinción entre crisis epilépticas generalizadas (primarias) y crisis epilépticas focales con evolución a crisis generalizadas</i>	35% crisis agrupadas	N.E.	Munana et al., 2012 ⁶⁴
Dálmata	20% crisis epilépticas generalizadas 80% crisis epilépticas focales con evolución a crisis generalizadas	63,6% crisis agrupadas	N.E.	Licht et al., 2002 ⁶⁵
Springer spaniel inglés	47% crisis epilépticas generalizadas 33% crisis epilépticas focales 20% crisis epilépticas focales con evolución a crisis generalizadas	38% crisis agrupadas	N.E.	Patterson et al., 2005 ⁷⁴
Spitz finlandés	1% crisis epilépticas generalizadas 54% crisis epilépticas focales 31% crisis epilépticas focales con evolución a crisis generalizadas 7% crisis epilépticas generalizadas de inicio desconocido 7 % completamente sin clasificar	16,2% crisis agrupadas	N.E.	Viitmaa et al., 2013 ⁸²
Retriever dorado	83% crisis epilépticas generalizadas <i>No se realizó la distinción entre crisis epilépticas generalizadas (primarias) y crisis epilépticas focales con evolución a crisis generalizadas</i>	N.E.	N.E.	Lengweiler y Jaggy, 1999 ⁸⁶
	92% crisis epilépticas generalizadas <i>No se realizó la distinción entre crisis epilépticas generalizadas (primarias) y crisis epilépticas focales con evolución a crisis generalizadas</i>	N.E.	N.E.	Srenk et al., 1994 ⁸⁴
Vizsla húngaro (magyar)	21% crisis epilépticas generalizadas 62% crisis epilépticas focales 17% crisis epilépticas focales con evolución a crisis generalizadas	N.E.	N.E.	Patterson et al., 2003 ⁸⁷
Wolfhound irlandés	Predominio de crisis epilépticas generalizadas <i>No se realizó la distinción entre crisis epilépticas generalizadas (primarias) y crisis epilépticas focales con evolución a crisis generalizadas</i>	N.E.	N.E.	Casal et al., 2006 ⁸⁴



Tabla 2. Descripción de datos específicos de raza relacionados con los tipos de crisis y la remisión (cont.)

Raza	Tipo de crisis	Antecedentes de crisis agrupadas o estado epiléptico	Tasa de remisión	Referencia
Spinone italiano	23% crisis epilépticas generalizadas 51% crisis epilépticas focales con evolución a crisis generalizadas 26% crisis epilépticas generalizadas de inicio desconocido	N.E.	N.E.	DeRisio et al., 2015 ⁹³
Labrador retriever	24% crisis epilépticas generalizadas 70% crisis epilépticas focales con evolución a crisis generalizadas	N.E.	N.E.	Berendt et al., 2002 ²⁶
	91% crisis epilépticas generalizadas 9% crisis epilépticas focales <i>No se realizó la distinción entre crisis epilépticas generalizadas (primarias) y crisis epilépticas focales con evolución a crisis generalizadas</i>	N.E.	N.E.	Heynold et al., 1997 ⁹⁴
	96% crisis epilépticas generalizadas <i>No se realizó la distinción entre crisis epilépticas generalizadas (primarias) y crisis epilépticas focales con evolución a crisis generalizadas</i>	N.E.		Jaggy et al., 1998 ⁹⁵
Lagotto romagnolo	Predominio de crisis epilépticas focales	N.E.	Entre 8 y 13 semanas de edad	Jokinen et al., 2007 ¹⁰⁵
Pequeño basset grifón vendeano	5% crisis epilépticas generalizadas 41% crisis epilépticas focales 52% crisis epilépticas focales con evolución a crisis generalizadas 2% sin clasificar	N.E.	N.E.	Gulløv et al., 2011 ²⁵
Pastor de Shetland	Predominio de crisis epilépticas generalizadas <i>No se realizó la distinción entre crisis epilépticas generalizadas (primarias) y crisis epilépticas focales con evolución a crisis generalizadas</i>	N.E.	N.E.	Morita et al., 2002 ¹⁰⁹
Caniche estándar	3,5% crisis epilépticas generalizadas 33% crisis epilépticas focales 60% crisis epilépticas focales con evolución a crisis generalizadas 3,5% crisis epilépticas generalizadas de inicio desconocido	N.E.	N.E.	Licht et al., 2007 ¹¹³
	Predominio de crisis epilépticas focales o crisis epilépticas focales con evolución a crisis generalizadas	34% crisis agrupadas	N.E.	Licht et al., 2002 ⁶⁵

N.E., no especificado.



Tabla 3. Descripción específica de raza de la prevalencia estimada de epilepsia

Raza	Prevalencia	País	Número de perros	Información del estudio/ definición de epilepsia	Referencia
Pastor belga Tervueren	17%	EE.UU.	Registro completo de 997 perros, incluidos 170 perros epilépticos. Recolección de datos: final de la década de 1980	Fueron considerados como casos de epilepsia aquellos perros que presentaron al menos una crisis. En el momento de la encuesta, sólo fueron incluidos en el análisis los perros de al menos 5 años de edad para evitar censurar a los individuos que podrían haber tenido su primera crisis más tarde en su vida	Famula et al., 1997 ³⁸
Pastor belga (Tervueren y Groenendael)	9,5%	Dinamarca	1248 perros registrados en el Kennel Club Danés. Se seleccionó una muestra representativa y se efectuaron entrevistas a 516 propietarios de perros, luego de lo cual se identificaron 49 perros epilépticos. Recolección de datos: 1995-2004	Se definieron como casos de epilepsia los perros que presentaron 2 o más crisis	Berendt et al., 2008 ²³
Pastor belga (Tervueren y Groenendael) Familia muy numerosa	33%	Dinamarca	199 miembros de una familia (152 Groenendael y 47 Tervueren), incluidos 66 perros epilépticos (53 Groenendael y 13 Tervueren). Recolección de datos: 1988-2005	Se definieron como casos de epilepsia los perros que presentaron 2 o más crisis	Berendt et al., 2009 ⁴¹
Border terrier	13,1%	Alemania	Registros de 365 perros, incluidos 47 epilépticos. Recolección de datos: 1986-2000	No provistos	Kloene et al. 2008 ⁵⁶
Wolfhound irlandés	18.3%	EE.UU.	796 perros correspondientes a 115 camadas con 146 casos de epilepsia identificados	Perros que presentaron más de 2 crisis. El coeficiente de consanguinidad promedio (calculado a lo largo de 10 generaciones) para todos los perros incluidos en el estudio fue de 0,156	Casal et al., 2006 ²⁴
Labrador retriever	3,1%	Dinamarca	29.602 perros registrados en el Kennel Club Danés en un período de 10 años. De la población de referencia fue seleccionada una muestra representativa de 550 perros por muestreo aleatorio estratificado por año de nacimiento. Después de entrevistar a los 550 propietarios y realizar la evaluación clínica de los presuntos afectados, se identificaron 17 perros con epilepsia idiopática. Recolección de datos: 1989-1999.	Perros que presentaron 2 o más crisis recurrentes	Berendt et al., 2002 ²⁶



Tabla 3. Descripción específica de raza de la prevalencia estimada de epilepsia (cont.)

Raza	Prevalencia	País	Número de perros	Información del estudio/ definición de epilepsia	Referencia
Pequeño basset grifón vendeano	8,9%	Dinamarca	876 perros registrados en el Kennel Club Danés (56 de ellos fueron exportados) y 471 propietarios entrevistados. Se identificaron 42 individuos epilépticos. Recolección de datos: 1999-2008	Perros que habían tenido al menos 2 crisis con un intervalo mínimo de 24 horas	Gulløv et al. 2011 ²⁵
Spitz finlandés	5,4%	Finlandia	La prevalencia de epilepsia fue calculada para los perros que estaban vivos cuando los propietarios respondieron el cuestionario (111 casos de epilepsia de un total de 2069 perros). El cuestionario fue enviado a todos los propietarios de perros de entre 1 y 10 años durante el período comprendido entre junio de 2003 y julio de 2004	Perros que tuvieron al menos 2 episodios críticos sin anomalías en el período interictal	Viitmaa et al. 2013 ³²
Spinone italiano	5,3%	Reino Unido	Fueron invitados a participar en el estudio los propietarios de todos los perros de esta raza nacidos entre 2010 y 2011 y registrados en el Kennel Club del Reino Unido (n= 3331). Contestaron la fase I del cuestionario 1192 propietarios y fueron identificados 63 perros (5,3%) con epilepsia idiopática. De los restantes perros, el 0,6% tenía epilepsia estructural, el 0,6% crisis epilépticas reactivas y el 1,5% epilepsia no clasificada.	Crisis recurrentes (≥ 2 crisis con una separación >24 hs) con un inicio entre los 6 meses y los 6 años de edad y un examen físico y neurológico normal y resultados de hemograma y perfil bioquímico sanguíneo dentro de los rangos de referencia normales durante el período interictal.	DeRisio et al. 2015 ⁹³

ma raza sirvieron de grupo control. La epilepsia idiopática fue definida como crisis recurrentes (≥ 2 crisis con ≥ 4 semanas de diferencia), edad de inicio ≤ 5 años, con resultados de laboratorio sin particularidades (hemograma, bioquímica sanguínea, concentración sérica de ácidos biliares pre y posprandiales) y examen neurológico interictal normal realizado por los investigadores del estudio o especialistas en neurología veterinaria. Si la edad de inicio

había sido <6 meses se recomendaron enfáticamente y fueron obligatorios la obtención de imágenes por resonancia magnética (RM) y el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR). Los perros con antecedentes de trauma craneoencefálico o enfermedad estructural del cerebro fueron excluidos. En el 42% de los perros afectados fueron realizadas pruebas de diagnóstico por imágenes avanzadas y el análisis de LCR.⁹ Los datos de prevalencia

para esta raza aún no han sido reportados. La mediana de edad de inicio de las crisis fue de 2,5 años.⁹ El 64% de los perros epilépticos eran machos y el 36%, hembras. El tipo de crisis fue especificado como crisis epilépticas generalizadas (primarias) en el 36% de los perros y como crisis epilépticas focales con evolución a crisis generalizadas en el 26%; el resto de los animales (38%) sufrieron ambos tipos de crisis.⁹ Además de las crisis generaliza-



das (primarias o secundarias), el 52% de los perros también experimentaron crisis focales.⁹ Las crisis focales frecuentemente se presentaron con temblores focales, salivación, pupilas dilatadas y torsión cefálica. Fueron comunes los episodios concomitantes o solitarios con estados variables de conciencia y cambios comportamentales como ataques de pánico, agresividad esporádica, deambulación, mirada fija o reacciones adversas a palabras emotivas.⁹ Las crisis exclusivamente discretas (crisis única diaria) ocurrieron en el 20% de los perros; de los animales restantes, el 20% tenía antecedentes de crisis agrupadas, el 12% tenía antecedentes de estado epiléptico y el 48% tenía antecedentes de ambos. En síntesis, el 68% de los perros tenía antecedentes de crisis agrupadas y el 60% tenía antecedentes de estado epiléptico.⁹ Una observación importante fue que el primer evento crítico presentado por el 28% de los perros fueron crisis agrupadas o estado epiléptico. Aunque con frecuencia se comunicó una evolución clínica severa (alta incidencia de crisis agrupadas y estado epiléptico), la remisión de las crisis se logró en el 12% de los perros (6% con tratamiento antiepiléptico y 6% sin dicho tratamiento),⁹ lo que concuerda con las tasas de remisión comunicadas en otros estudios de epilepsia canina.^{8,10,11,27} La respuesta al tratamiento fue informada como pobre (≥ 1 crisis diaria por mes) en el 56% de los perros (la respuesta al tratamiento fue evaluada exclusivamente en los animales que fueron tratados con fenobarbital solo o en combinación con otro antiépéptico; lo que fue el caso del 70% de la población estudiada).⁹ Las concentraciones séricas de fenobarbital no difirieron entre los perros con un buen control de las crisis y aquellos con escaso control de las crisis. Entre los perros fallecidos (el 30% de la población), la mediana de edad al momento de la muerte fue de 3,1 años. La identificación de la mutación genética causal aún no ha sido comunicada, pero se detectó un antecesor común en 29 perros Pastor australiano afectados y manifestaciones en racimo en camadas de hermanos o medios hermanos.⁹ Una observación importante de este estudio fue que durante la fase de reclutamiento, se comunicaron episodios recurrentes de alteraciones de conciencia con trastornos conductuales y signos autonómicos en una numerosa subpoblación de perros, lo que corroboró la presunta presentación de crisis focales. Ninguno de estos perros experimentó crisis ge-

neralizadas y el abordaje diagnóstico fue insuficiente porque los signos neurológicos fueron leves en la mayoría de los casos. En consecuencia, estos animales no fueron incluidos en los casos ni en el grupo control. Sin embargo, sobre la base de estos hallazgos no se puede excluir en la raza Pastor australiano una epilepsia focal con un curso leve—en contraste con los cursos clínicos severos, mencionados anteriormente—, la cual podría requerir una mayor investigación en el futuro.⁹ Fueron identificados distintos factores de riesgo. La mediana de edad de inicio de las crisis fue más baja en los perros sin pelaje mirlo (1,8 años) que en los perros con pelaje mirlo (2,8 años).⁹ El control de las crisis estuvo asociado con la edad de inicio (los perros de más edad tuvieron mejor control de las crisis) y el color del manto (los perros con pelaje mirlo tuvieron mejor control de las crisis), pero al parecer no tuvo relación con el genotipo ABCB1 (MDR1) (cuando se interpreta este último hallazgo es necesario tener en cuenta que la homocigosis para la mutación ABCB1-1 Δ solamente se determinó en uno de todos los casos de epilepsia).⁹ La remisión de las crisis ocurrió independientemente de la evolución clínica y la frecuencia.⁹ No se encontró ninguna asociación entre el control de las crisis, la concentración sérica de fenobarbital y el número de drogas suministradas, lo que indica que en el Pastor australiano podría haber una subcategoría de epilepsia severa intrínseca.⁹ Los menores tiempos de supervivencia correspondieron a los perros con un escaso control de las crisis, los perros que tenían < 2 años de edad al inicio de las crisis, los perros que experimentaron ≥ 10 días de crisis en los primeros 6 meses desde del inicio de la enfermedad y los perros sin manto mirlo.⁹ Sin embargo, en un análisis de regresión multivariable COX solamente una alta frecuencia inicial de crisis (≥ 10 días de crisis en los primeros 6 meses después del inicio) y un escaso control de las crisis resultaron estadísticamente significativos con respecto a la reducción de los tiempos de supervivencia. En general, los perros con un buen control de las crisis tuvieron menos riesgo de muerte que los perros con escaso control de las crisis.⁹ Entre las enfermedades específicas de raza que podrían confundirse con epilepsia idiopática se encuentra la lipofuscinosiis ceroides neuronal (NCL, por su sigla en inglés), un desorden neurodegenerativo del almacenamiento, que también puede manifestarse con crisis epilépticas y/o episodios

de mordidas del aire, de manera que puede representar un potencial diagnóstico diferencial en los perros jóvenes de esta raza con crisis. Sin embargo, la NCL se manifiesta con frecuentes y severas anomalías neurológicas y cognitivas concurrentes y las crisis usualmente suceden más tarde en el curso de la enfermedad.²⁸ Existe una prueba genética para identificar la NCL (mutación sin sentido del gen *CLN6*) en los perros Pastor australiano.²⁹ Por otra parte, en un estudio del año 2011, se diagnosticó en 2 perros de esta raza colapso inducido por el ejercicio (EIC, por su sigla en inglés), que también se asemeja a un evento crítico y, por lo tanto, debería ser considerado como un posible diagnóstico diferencial de las crisis epilépticas. No obstante, en esos 2 animales afectados no se detectó una mutación del gen *dynamin-1 (DNM1)*.³⁰ El EIC usualmente es desencadenado por un ejercicio físico extenuante y la conciencia generalmente permanece preservada durante los episodios, lo que podría ayudar a diferenciarlo desde el punto de vista clínico de las crisis epilépticas.³⁰ Además, el Pastor australiano tiene una alta frecuencia de presentación de la mutación del gen *ABCB1* (nt230[de14]), que resulta en una expresión de glucoproteína P no funcional y neurotoxicidad por parte de aquellas drogas que son su sustrato.^{31,32} Esto también debería ser considerado como un diagnóstico diferencial de la epilepsia idiopática en los perros Pastor australiano que se presentan con crisis epilépticas agudas, luego de una posible exposición a sustratos neurotóxicos de la glucoproteína P. Se ha comunicado que la frecuencia de perros homocigotas para el alelo mutante se encuentra entre el 1,7 y 25%, dependiendo del estudio respectivo y el área geográfica.³³

Pastor belga (principalmente, variantes Groenendael y Tervueren)

Existen 10 estudios diferentes que se enfocan específicamente en la epilepsia idiopática en el Pastor belga (principalmente, variedades Groenendael y Tervueren).^{23,34-42} Este número de estudios relativamente alto hace que el Pastor belga sea una de las razas más estudiadas en materia de epilepsia canina. Curiosamente, la herencia de epilepsia idiopática fue por primera vez sugerida en esta raza en 1968.⁴² Todos los estudios disponibles se



enfocan en la semiología de las crisis, la prevalencia y el modo de herencia y la identificación de la mutación genética y se han realizado principalmente en Dinamarca,^{23,37,41} Estados Unidos^{35,36,38-40} y Finlandia.³⁴ La variabilidad de los resultados entre los estudios individuales puede ser atribuida al examen de poblaciones geográfica y genéticamente distintas, el diseño de estudio de las variables y los criterios de inclusión y exclusión aplicados. En 2008, fue publicado un estudio epidemiológico de una extensa población de Pastor belga registrada en el Kennel Club Danés en un período de 10 años. La prevalencia estimada fue del 9,5% sobre la base de entrevistas a 516 propietarios de perros, que permitieron identificar 49 perros con epilepsia idiopática.²³

El promedio de edad de inicio de las crisis fue de 3,3 años. Sin embargo, el 39% de los animales afectados no experimentaron su primera crisis hasta después de los 4 años de edad. El 63,3% de los perros epilépticos investigados eran hembras y el 36,7%, machos; sin embargo, no se detectó una predisposición significativa asociada con el género. El tipo de crisis comunicada fue focal en el 25% de los casos, focal con evolución a generalizada en el 53% y generalizada (primaria) en el 18%; en el 4% de los casos las crisis no pudieron ser clasificadas. La fenomenología de las crisis focales más comúnmente comunicada incluyó ataxia, gateo, oscilaciones, comportamiento temeroso, salivación, demanda excesiva de atención y desorientación. La mediana del tiempo de sobrevida a partir de la primera crisis fue de 2,5 años entre los perros fallecidos.²³ En 2009, estos mismos autores investigaron en Dinamarca una amplia familia de perros Pastor belga, compuesta por 199 individuos de los cuales 66 presentaban epilepsia idiopática.⁴¹ La prevalencia estimada de epilepsia en la familia seleccionada fue del 33%, lo que demuestra que la acumulación de individuos epilépticos dentro de ciertas líneas familiares puede resultar en tasas de prevalencia estimada sustancialmente mayores que las correspondientes a la raza en general (como lo reflejan ambos estudios daneses).²³ De acuerdo con los hallazgos del estudio danés de 2008, el tipo de crisis predominante (83% de los perros) fue definido como crisis epiléptica focal o crisis focal con evolución a crisis

generalizada, mientras que solamente el 6% de los perros experimentaron crisis epilépticas generalizadas (primarias).⁴¹ En el 11% de los perros las crisis no pudieron ser clasificadas. Debido a la alta prevalencia de crisis focales los autores discutieron si esta epilepsia familiar podría ser comparada con la epilepsia focal familiar de los humanos. Esta gran familia danesa de perros Pastor belga fue investigada más a fondo en relación a la supervivencia y factores de riesgo seleccionados para muerte prematura en un estudio observacional longitudinal publicado en 2012.³⁷ La esperanza de vida de los perros epilépticos no se acortó significativamente por la presencia de la epilepsia. La epilepsia fue la causa predominante de muerte en toda la población y los decesos relacionadas con esta enfermedad representaron el 70% de las muertes en el grupo de perros epilépticos. Dos muertes súbitas posiblemente relacionadas con la epilepsia ocurrieron en perros con crisis generalizadas. Las crisis agrupadas ocurrieron en el 33% de los perros, pero no influyeron significativamente en la esperanza de vida. La proporción de remisión de la epilepsia fue del 13,7%.³⁷ En 2012, un estudio de asociación del genoma completo, que incluyó casos de epilepsia en perros Pastor belga de Dinamarca, Finlandia y Estados Unidos (159 casos y 148 controles), identificó un nuevo locus para la epilepsia idiopática.³⁴ Los perros que participaron del estudio tenían en promedio 3,3 años al inicio de las crisis, lo que concuerda con los hallazgos del estudio danés.²³ La mediana de la frecuencia de las crisis fue de 5,25 al año, aunque algunos perros tuvieron <1 crisis por año y otros presentaron 10 crisis por día. Un tercio (33%) de los perros afectados tenían antecedentes de crisis agrupadas. El tipo de crisis fue definido como crisis epilépticas focales con evolución a crisis generalizadas en el 37% de los perros, crisis generalizadas de inicio desconocido en el 34%, crisis generalizadas (primarias) en el 18% y crisis focales en el 7%; en el 4% de los perros las crisis no pudieron ser clasificadas.³⁴ Solamente el 3% de los perros no respondieron al tratamiento con drogas antiépilépticas; todos los perros restantes respondieron con algún grado de reducción en la frecuencia de las crisis. Algunos de los perros que participaron del estudio fueron evaluados

mediante electroencefalografía y, en todos ellos, el EEG interictal mostró actividad epileptiforme con focos variables.³⁴ Se han efectuado múltiples estudios sobre los modos potenciales de herencia de la epilepsia en esta raza; no obstante, los resultados no siempre han sido constantes y esto nuevamente puede reflejar diferencias en el diseño de los estudios y los criterios de inclusión y exclusión. El estudio danés de 2009 informó, sobre la base de análisis de segregación, un modo de herencia mendeliano simple con un patrón de segregación semejante a una herencia autosómica dominante, pero con una posible penetrancia incompleta.⁴¹ Estos resultados contradicen los hallazgos de un estudio más antiguo realizado en Estados Unidos en 2003, en el que se sugirió un modo de herencia poligénico influenciado por un único locus autosómico recesivo.³⁵ Por su parte, los autores de un estudio de 1997 sostuvieron que un modelo de locus único no era adecuado como explicación,³⁸ pero en otro estudio del año 2000, los mismos investigadores sugirieron el gran efecto de un locus único sobre la incidencia de las crisis.³⁹ El estudio realizado en Estados Unidos en 1997 estimó que la heredabilidad de la epilepsia en el Pastor belga era de 0,77,³⁸ mientras que otro estudio estadounidense de 1998 predijo que la probabilidad de no sufrir nunca una crisis era del 0,99 para las crías producto del apareamiento de 2 perros no epilépticos y del 0,58 para las crías producto del apareamiento de 2 perros que habían presentado cada uno una crisis.⁴⁰ Aunque el fenotipo clínico de la epilepsia idiopática en el Pastor belga está bien descrito y se han realizado grandes esfuerzos de investigación, todavía no ha sido posible identificar la mutación genética causal de la epilepsia idiopática en esta raza.³⁴⁻³⁶ Se han identificado diversos factores de riesgo. Los perros enteros con epilepsia idiopática tienen un riesgo significativamente mayor de ser sometidos a eutanasia a causa de la enfermedad, cuando se los compara con los perros esterilizados con epilepsia idiopática.²³ Recientemente, se encontró que la homocigosis para un haplotipo de dos mutaciones de base única del gen *ADAM 23* incrementó el riesgo de epilepsia idiopática en los perros Pastor belga investigados.³⁴ Estos datos sugieren que la variante *ADAM 23* identificada es



NEUROLOGÍA | Epilepsia idiopática de origen genético o presuntamente genético en perros de raza pura

un polimorfismo, pero esto aún debe ser confirmado. Entre las enfermedades específicas de raza que pueden parecerse a la epilepsia idiopática, el principal diagnóstico diferencial que debe ser excluido en los perros Pastor belga Groenendael y Tervueren es, según la experiencia de los autores, el desorden de movimiento involuntario episódico (a menudo inducido por el ejercicio), similar a la discinesia paroxística descrita en perros Chinook⁴³ y Border terrier.⁴⁴ Es recomendable filmar el episodio paroxístico. El desorden de movimiento involuntario episódico puede ser diferenciado de una crisis porque el animal continúa respondiendo a los estímulos y a su entorno (por ej., sigue tratando de jugar). Los episodios son típicamente más largos que las crisis y se caracterizan por la elevación distónica del miembro (todas las articulaciones en flexión). El perro puede adoptar el decúbito, pero a menudo permanece en estación (Clare Rusbridge, comunicación personal, febrero de 2015).

Boyero de Berna

En la bibliografía actual hay un estudio disponible sobre la epilepsia idiopática en el Boyero de Berna.⁴⁵ Incluye 50 perros afectados de Suiza y fue publicado en 1999. La epilepsia idiopática fue diagnosticada cuando la evaluación física y neurológica, la hematología, la bioquímica sérica y el análisis de orina y LCR no presentaron hallazgos positivos. Este estudio no proporcionó datos detallados con respecto a la definición de la epilepsia idiopática.⁴⁵ Sesenta y nueve perros Boyero de Berna sanos sirvieron como grupo control y se analizó una posible predisposición sexual mediante el uso de una población no preseleccionada de 4005 perros suizos de esta raza.⁴⁵ No fueron comunicados datos de prevalencia para esta raza.⁴⁵ El promedio de edad de inicio de las crisis fue de 2,2 años (26,5 meses) y la primera crisis ocurrió entre el primer y el tercer año de vida en el 62% de los perros, antes del primer año en el 20% y después de los 3 años en el 18%.⁴⁵ Se observó una predisposición sexual en los machos (62%) en comparación con las hembras (38%). La proporción macho:hembra fue de 1,6:1 en los perros epilépticos, 1:1,1 en los perros no epilépticos del grupo control y 1:1,4 en todos los perros.⁴⁵ El tipo de crisis se de-

finió como generalizada en el 98% de los perros y focal en el 2%.⁴⁵ Sin embargo, no se llevó a cabo una detallada diferenciación entre crisis generalizadas (primarias) y crisis epilépticas focales con evolución a generalizadas, de modo que algunos de los perros pueden haber experimentado crisis epilépticas focales que evolucionaron a generalizadas, en lugar de crisis generalizadas (primarias). La frecuencia de las crisis no se analizó en detalle, pero se comunicó un rango de entre 3 crisis por semana y 1 crisis por año y el 50% de los perros presentaron más de una crisis cada 2 meses. Los resultados del análisis de pedigrí y la prueba binomial fueron más compatibles con un modo de herencia poligénico recesivo (posiblemente modificado por el sexo).⁴⁵ La identificación de una mutación genética causal todavía no se ha comunicado.⁴⁵ Entre los factores de riesgo se informó que la edad de inicio de las crisis fue significativamente menor en los perros con padres afectados que en los perros con padres sanos.⁴⁵

Border collie

En la bibliografía actual hay un estudio específico disponible sobre la epilepsia idiopática en el Border collie.⁸ Este estudio realizado en Alemania se publicó en 2010 y proporciona datos sobre las características clínicas y la heredabilidad de la epilepsia en una población alemana de perros Border collie.⁸ Incluyó datos de 49 Border collie con diagnóstico de epilepsia idiopática; no hubo grupo control. La epilepsia idiopática fue definida como crisis recurrentes (≥ 2 días de crisis con un mínimo de 4 semanas de diferencia) con un inicio entre los 6 meses y 5 años de edad en perros con examen físico, pruebas de laboratorio y características neurológicas normales en el momento de la evaluación. Las pruebas mínimas de laboratorio solicitadas incluyeron hemograma y perfil de bioquímica sérica. En aquellos casos en los que la edad de inicio de las crisis era < 6 meses o > 5 años de edad, se solicitaron la obtención de imágenes por RM y el análisis del LCR.⁸ Aún no se han comunicado datos detallados de prevalencia para esta raza.⁸ A pesar de esto, el Border collie es una de las razas más comúnmente afectadas en varios estudios epidemiológicos de epilepsia canina en el Reino

Unido.^{17,46,47} En el estudio alemán, la mediana de edad de inicio de la crisis fue de 2,4 años y la presentación de la primera crisis ocurrió entre el primer y el quinto año de vida en el 74% de los perros. Sin embargo, el 18% experimentó la primera crisis antes de cumplir 1 año y el 8% lo hizo después de los 5 años. No se detectó predisposición racial, con un 49% de machos y un 51% de hembras afectados. El tipo de crisis fue definido como crisis focales con evolución a generalizadas en el 78% de los perros y generalizadas (primarias) en el 8%. En el 14% de los animales, las crisis no fueron clasificadas, ya que el inicio no fue claramente observado. El 45% de los perros también tuvieron crisis epilépticas focales esporádicas, manifestadas como movimientos repentinos incontrolados de la cabeza o espasmos faciales, asociados con alteración de la conciencia. En el 82% de los perros se documentó epilepsia activa (≥ 1 crisis en el último año del estudio o el año previo a la muerte), mientras que en el 18% de los Border collie con epilepsia idiopática se comunicó una remisión de las crisis, cifra similar a las tasas de remisión notificadas en otras poblaciones de perros.^{9,11,27,47} No obstante, un reciente estudio de epilepsia canina centrado en la identificación de factores de riesgo para la remisión reveló que el Border Collie es la raza con menos probabilidades de lograrla.⁴⁷ De todos los perros afectados, el 45% tenía antecedentes de crisis agrupadas, el 4% tenía antecedentes de estado epiléptico y el 49% tenía antecedentes de ambos. En total, el 94% de los perros incluidos en el estudio alemán experimentaron al menos un episodio de crisis agrupadas y el 60% presentó al menos un episodio de estado epiléptico.⁸ En un reciente estudio acerca de la epilepsia canina juvenil realizado en el Reino Unido, hubo una alta prevalencia de crisis agrupadas en perros Border collie;¹⁰ sin embargo, en contradicción con estos datos, otro estudio del Reino Unido comunicó que el Border collie es el menos afectado por las crisis agrupadas ($> 80\%$ sin este tipo de crisis).⁴⁶ La mediana de edad de los Border collie epilépticos fallecidos (47% de la población estudiada) fue de 5,2 años,⁸ es decir, menos de la mitad de la comunicada en otro estudio para la población general de Border collie del Reino Unido (mediana de edad en el momento de la muerte: 13,5



años).⁴⁸ La mediana de edad desde el inicio de las crisis hasta la muerte fue de apenas 2,1 años en el estudio alemán.⁸ Este hallazgo fue sustentado por otro estudio en el que el período de vida de los Border collie con epilepsia idiopática también fue más corto (3,6 años) que el de la población general de perros con la misma enfermedad (7,9 años).¹⁰ Se informó que la respuesta al tratamiento fue pobre (≥ 1 crisis diaria por mes) en el 71% de los perros que fueron tratados adecuadamente (67% de la población de estudio) con ≥ 2 fármacos antiepilépticos.⁸ En resumen, todos los datos clínicos antes mencionados sugieren que los perros de esta raza en general pueden tener un curso severo de epilepsia y más probabilidad de ser sometidos a eutanasia que los perros afectados de otras razas. Según el análisis de pedigrí, 29 perros afectados compartían un antecesor común, lo que indica una fuerte base genética para la epilepsia en el Border collie. La identificación de una mutación genética causal aún no se ha logrado.⁸ En cuanto a los factores de riesgo, la esterilización no demostró un impacto positivo en el curso de la epilepsia. La comparación entre perros con epilepsia activa y perros en remisión permitió hallar diferencias significativas en la edad de inicio de las crisis (mayor edad de inicio de la crisis en los perros que entraron en remisión) y la edad de fallecimiento (menor edad al momento de la muerte en los perros con epilepsia activa). Además, la frecuencia inicial de las crisis (durante los primeros 6 meses) fue mucho menor en los perros que entraron en remisión, en comparación con aquellos con epilepsia continua. En los animales con inicio de las crisis a una edad temprana (≤ 2 años de edad) y en aquellos con un curso severo de epilepsia (ocurrencia de estado epiléptico) se observó una menor sobrevida.⁸ No se encontró una relación significativa entre el tiempo de sobrevida y el sexo, el estado reproductivo o el número de fármacos administrados. Un estudio suizo identificó un polimorfismo en el gen *ABCB1* que fue asociado con la resistencia a un fármaco antiepiléptico (variación T>G en el intrón 1) en Border collie.⁴⁹ Más tarde, en un estudio japonés, se detectó una incidencia de este polimorfismo *ABCB1* (variante T>G) del 9,8% en la población japonesa de Border collie.⁵⁰ En contraste con la co-

nocida "pérdida de la función" de la mutación nt230(del4), se supone que la variación T>G provee una "ganancia de función" al transportador de drogas *ABCB1* y, por lo tanto, podría contribuir potencialmente a la resistencia a fármacos. Sin embargo, se requieren más investigaciones para conocer mejor estas asociaciones y los posibles mecanismos de este polimorfismo *ABCB1* en la epilepsia resistente a fármacos en el Border collie. Entre las enfermedades específicas de la raza que podrían confundirse con la epilepsia idiopática se encuentra la NCL, un trastorno neurodegenerativo que también puede manifestarse con crisis epilépticas, de manera que puede representar un potencial diagnóstico diferencial en los Border collie jóvenes que presentan crisis.⁵¹⁻⁵³ Sin embargo, se ha comunicado que la NCL se manifestó entre los 15 y 22 meses de edad^{51,53} con signos neurológicos severos y rápidamente progresivos (por ej., deterioro de la visión, anomalías de la marcha, demencia, trastornos de conducta, agresividad). Los Border collie afectados murieron antes de cumplir los 3 años y el último fue sometido a eutanasia 6 meses después de la aparición de los signos.⁵¹ Se ha identificado una mutación genética causal de la NCL en el Border collie (mutación del gen *CLN5*) y está disponible una prueba genética para el diagnóstico de esta enfermedad.⁵⁴ En un estudio de 2011, 20 perros Border collie fueron diagnosticados con EIC, pero no se identificó la mutación del gen *DNM1* en ninguno de ellos.³⁰ El EIC generalmente se desencadena luego de ejercicios extenuantes y el clínico puede diferenciarlo de una crisis epiléptica porque la conciencia generalmente se mantiene preservada durante los episodios y el comportamiento del perro sugiere molestias por calor (jadeo, búsqueda de sombra y/o agua).³⁰ La raza Border collie también se ve afectada por la mutación del gen *ABCB1/MDR1* (nt230[del4]), que debe ser considerada como diagnóstico diferencial en los perros con crisis agudas y posible exposición previa a sustratos neurotóxicos de glucoproteína P. Se ha comunicado que la frecuencia de perros homocigotas afectados es del 0,3%.³³ Asimismo, se ha informado un caso de encefalopatía hiperamoniémica (ácidos biliares normales, pero prueba de tolerancia al amoníaco anormal) secundaria a

mala absorción selectiva hereditaria de cobalamina en un Border collie juvenil que se presentó con signos neurológicos, tales como estado mental anormal (estupor).⁵⁵ Aunque este perro en particular no tuvo crisis, la hiperamoniemia podría incrementar su riesgo de presentación en otros Border collie.

Border terrier

Un estudio específico sobre la epilepsia en Border terrier se llevó a cabo en Alemania y fue publicado en 2008.⁵⁶ Este estudio incluyó a 47 perros afectados y 318 controles no afectados, los cuales fueron seleccionados mediante cuestionarios que se enviaron a los propietarios de perros inscritos al Club del Terrier Alemán. Si bien no proporciona datos detallados respecto de la definición de epilepsia,⁵⁶ se estimó una prevalencia de la epilepsia en la población investigada del 13,1%.⁵⁶ En concordancia con esta alta prevalencia, un estudio de prevalencia y factores de riesgo efectuado en el Reino Unido comunicó que el Border terrier tiene una probabilidad 2,7 veces mayor de sufrir epilepsia, en comparación con los perros mestizos.¹⁷ En el estudio alemán no se detectó predisposición sexual: entre los perros afectados hubo un 53% machos y un 47% de hembras. La mediana de edad de inicio de las crisis fue de 3,2 años. El curso clínico fue evaluado como leve en la mayoría de los perros (70%), con ocasionales crisis anuales; sólo el 27% de los perros sufrieron múltiples crisis mensuales. Se documentaron crisis agrupadas en el 8,5% de los perros. El tipo de crisis fue definido como crisis epilépticas generalizadas en el 68% de los perros y como crisis epilépticas focales en el 32%; sin embargo, no se realizó una diferenciación entre crisis epilépticas generalizadas (primarias) y crisis epilépticas focales con evolución a generalizadas. En el 17% de los casos se manifestaron signos autonómicos durante las crisis (micción, defecación) y algunos animales (27,6%) experimentaron signos preictales tales como inquietud, desorientación, comportamiento tenoso o mayor demanda de atención por parte de los propietarios.⁵⁷ Por este motivo, de acuerdo con las nuevas pautas de clasificación, podría decirse que los perros con una "fase preictal" (27,6%) presentaron



crisis focales con evolución a generalizadas. Las crisis se definieron como tónicas en el 46,8% de los perros, como clónicas en el 14,9% y como tónico-clónicas en el 38,3%. En el 51% de los perros, las crisis ocurrieron cuando estaban en posición de descanso.⁵⁷ Un hallazgo importante fue que en la mayoría de los perros evaluados (79%) no hubo alteración de la conciencia durante las crisis y sólo el 21% experimentó pérdida de la conciencia ictal. El 30% de los perros fueron tratados con fenobarbital y el 23,4% de ellos mostraron al menos alguna mejoría clínica, según el informe subjetivo de los propietarios.⁵⁷ No se ha comunicado la identificación de una mutación genética causal.⁵⁶ Entre las enfermedades específicas de la raza que pueden confundirse con epilepsia idiopática se encuentra el síndrome de calambres epileptoides canino (CECS, por su sigla en inglés), una discinesia paroxística que afecta al Border terrier. Recientemente, se han publicado datos detallados respecto de los fenotipos clínicos afectados por el CECS en 29 Border terrier afectados.⁴⁴ Debido a las similitudes en la semiología clínica y la edad típica de manifestación, el CECS es un diagnóstico diferencial importante de las crisis epilépticas en esta raza. Incluso para los clínicos experimentados, el CECS puede asemejarse a una crisis y viceversa. Las características fenotípicas distintivas de los eventos paroxísticos en los pacientes con CECS son temblores generalizados, distonía y dificultad para caminar. Se ha comunicado que estos episodios duran en la mayoría de los perros 2-30 minutos y en algunos hasta 150 minutos.⁴⁴ Además, algunos propietarios reportan signos de malestar gastrointestinal, incluidos borborigmos durante el episodio, y vómitos y diarrea antes o después del episodio en casi el 50% de los perros. Desde el punto de vista clínico, la evaluación de la conciencia y la aparición de signos autonómicos tales como micción, defecación o salivación durante el evento paroxístico puede ayudar a diferenciar ambas enfermedades, dado que el CECS generalmente cursa con un estado de conciencia normal y ausencia de los signos autonómicos mencionados.⁴⁴ Sin embargo, en el estudio alemán, el 79% de los Border terrier epilépticos preservaron el estado de conciencia⁵⁶ y el 62% de los Border terrier con diagnóstico de

CECS mostraron algún tipo de signo "antes y después de la crisis" (como comer hierba, vomitar o tratar de estar cerca del propietario),⁴⁴ de manera que el diagnóstico continúa siendo un desafío y obliga a aclarar si existe una potencial superposición de ambas enfermedades (por ej., por medio de EEG ictales ambulatorios). Con respecto a la respuesta al tratamiento, los ensayos terapéuticos con fenobarbital, bromuro de potasio, diazepam y butilescopolamina no demostraron ninguna mejoría en la mayoría de los perros afectados por CECS, pero el 50% de los propietarios percibieron una mejoría después de la modificación de la dieta (por ej., el cambio a una dieta hipoalérgica).⁴⁴

Cavalier King Charles spaniel

Durante varios años se ha sugerido que la epilepsia idiopática puede ocurrir como una enfermedad independiente en esta raza y no ser una consecuencia de la muy frecuente malformación de Chiari.⁵⁸ Esta hipótesis fue sustentada por un estudio de 2013, que no encontró asociación significativa entre el grado de la malformación de Chiari (como el grado de ventriculomegalia) y la ocurrencia de crisis epilépticas.⁵⁹ Sin embargo, una superposición de las dos enfermedades no puede ser totalmente excluida. De acuerdo con los hallazgos del estudio publicado en 2013 el tipo de crisis fue definido como crisis epilépticas generalizadas (primarias) en el 39% de los perros, como crisis epilépticas focales en el 36% y como crisis epilépticas focales con evolución a generalizadas en el 25%.⁵⁹ No hay datos detallados disponibles con respecto a posibles factores hereditarios; sin embargo, la epilepsia fue encontrada con más frecuencia en líneas originadas en perros de color uniforme.⁵⁸ Entre las enfermedades específicas de la raza que pueden imitar a la epilepsia idiopática, se sabe que los Cavalier King Charles spaniel sufren caídas episódicas (discinesia paroxística inducida por el ejercicio).⁶⁰ La caída episódica es un trastorno del movimiento que normalmente se manifiesta entre los 4 meses y los 4 años de edad. Las caídas episódicas son inducidas por la actividad física, el estrés y la excitación y se manifiestan con hi-

per tonicidad de los miembros, que resulta en incapacidad para moverse o incluso en colapso completo. A diferencia de lo que sucede durante las crisis epilépticas, la conciencia usualmente no es afectada durante estos episodios.⁶⁰ Se encuentra disponible una prueba genética para el diagnóstico de las caídas episódicas, basada en la evidencia de una mutación *BCAN* (brevican).^{61,62} Los Cavalier King Charles spaniel añosos (>5 años) tienen una alta prevalencia de mioclonos, que se manifiestan comúnmente como breves sacudidas de la cabeza y los miembros torácicos mientras el perro está de pie o sentado. Inicialmente, el síndrome es relativamente benigno, pero puede ser progresivo y afectar la funcionalidad debido a los frecuentes tropiezos o caídas.⁶³ El síndrome puede ser confundido con crisis epilépticas focales, pero por lo general no responde a los fármacos antiepilépticos, aunque puede responder al levetiracetam (Clare Rusbridge, comunicación personal, febrero de 2015). La patogénesis del mioclonos aún no se ha determinado.

Collie o Pastor escocés (de pelo largo y pelo corto)

No se dispone de ningún estudio epidemiológico específico del Collie de pelo largo y pelo corto, pero se ha publicado un estudio que se focalizó en el control de las crisis epilépticas en asociación con el genotipo *ABCB1/MDR1* en esta raza.⁶⁴ Este estudio se realizó en Estados Unidos e incluyó 29 perros con presunta epilepsia idiopática.⁶⁴ La población investigada incluyó 25 Collie de pelo largo, 3 Collie de pelo corto y 1 perro cruce de Collie. Para este estudio de cohorte fueron seleccionados perros con una edad de inicio de las crisis de entre 6 meses y 5 años y al menos 6 meses de tratamiento con antiepilépticos.⁶⁴ Todos los perros tenían un diagnóstico presuntivo de epilepsia idiopática, realizado por el veterinario de cabecera sobre la base de los hallazgos del examen físico y los análisis de laboratorio.⁶⁴ Un buen control de las crisis se definió como la ocurrencia de ≤ 1 crisis por mes y la ausencia de crisis agrupadas, mientras que un escaso control de las crisis se definió como la ocurrencia de >1 crisis por mes o la aparición de crisis agrupadas.⁶⁴



El 66% de la población investigada recibía una droga antiepiléptica, el 31% recibía 2 y el 3% recibía 3. Se comunicó que el 38% tuvo un escaso control de las crisis (frecuencia de 3,9 crisis por mes) y el 62% tuvo un buen control de las crisis (frecuencia promedio de 0,29 crisis por mes). De los animales con un buen control de las crisis el 89% era tratado con un solo fármaco antiepiléptico y el 50% de esos perros alcanzaron un estado libre de crisis. Por su parte, el 91% de los perros con un escaso control de las crisis tenían antecedentes de crisis agrupadas (=35% de todos los perros). De todos los perros que participaron de la investigación el 48% era homocigota para la mutación genética *ABCB1/MDR1* (nt230[del4]) (M/M), el 38% era heterocigota para esa mutación (M/N), y el 14% tenía el genotipo de tipo salvaje (N/N). El grupo M/M presentó un control de las crisis significativamente mejor que los grupos M/N o N/N. Sin embargo, como los grupos M/N y N/N sufrieron los efectos adversos del tratamiento antiepiléptico con más frecuencia que los perros del grupo M/M (con diferencias no significativas en las concentraciones séricas del fármaco antiepiléptico entre todos los grupos), los autores concluyeron que la asociación del genotipo M/M con un mejor control de las crisis, en comparación con el M/N o el N/N (con pobre control de las crisis), no sustenta la hipótesis de resistencia a los medicamentos mediada por la glucoproteína P en esta raza. En cambio, los autores consideraron la asociación entre el genotipo y las crisis como un epifenómeno, con la mutación del gen *ABCB1/MDR1* asociada con un fenotipo de crisis menos intensa que favorece la eficacia del fármaco de acuerdo con la teoría de la gravedad intrínseca de la enfermedad.⁶⁴ Sin embargo, parece que la manifestación clínica de la epilepsia idiopática es menos severa en los Collie de pelo largo y pelo corto, si se los compara con otras razas tales como el Pastor australiano o el Border collie. Por otra parte, como los Collie de pelo largo y pelo corto son afectados por la anteriormente mencionada mutación del gen *ABCB1/MDR1*, esta característica específica de la raza debe ser considerada como diagnóstico diferencial en los perros con crisis agudas y posible exposición previa a sustratos neurotóxicos de glucoproteína P. Se ha comunicado que la frecuencia de

perros homocigotas afectados oscila entre el 24 y 52%, dependiendo del estudio respectivo y el área geográfica.³³

Dálmata

Por el momento no se dispone de ningún estudio específico que haya evaluado la epilepsia idiopática en perros Dálmata, pero el grupo de Short encontró que este perro estaba en el "top 14" de razas con epilepsia en el Reino Unido.⁴⁶ Aunque el Dálmata no formó parte del "top 20" de las razas clasificadas en 2011 con predisposición a la epilepsia en los registros del Kennel Club,⁴⁶ esta raza ha sido incluida en este artículo porque un estudio acerca de las manifestaciones clínicas de las crisis epilépticas de ocurrencia natural en perros informó datos muy detallados sobre 11 perros Dálmata con probable epilepsia idiopática.⁶⁵ No obstante, la interpretación de estos datos debe hacerse con precaución debido al bajo número de perros investigados. Este último estudio clasificó a los perros como candidatos a tener epilepsia idiopática si habían sufrido al menos 1 crisis sin evidencia de alguna causa subyacente. Específicamente, las condiciones que todos debían cumplir eran: que las respuestas de los propietarios en relación con el estado de salud revelaran ausencia de enfermedades o eventos (por ej., trauma craneano) que pudieran ser responsables de las crisis; que al menos hubiera pasado 1 año desde el inicio de las crisis y durante ese lapso no se hubieran observado anomalías neurológicas interictales; y que el perro tuviera entre 6 meses y 7,5 años de edad al inicio de las crisis.⁶⁵ En estos 11 perros Dálmata, la mediana de edad de inicio de las crisis fue de 2,9 años. El número de perros fue demasiado pequeño para evaluar de forma fiable una posible predisposición sexual; sin embargo, el 36,4% de los animales eran machos y el 63,6%, hembras.⁶⁵ Entre los perros cuyos propietarios estuvieron en condiciones de describir de forma segura las etapas iniciales de las crisis epilépticas, el 20% tuvo crisis generalizadas (primarias) y el 80% crisis focales o crisis focales con evolución a generalizadas.⁶⁵ Se comunicó una frecuencia de presentación promedio de 9,7 crisis por año. El 63,6% de los perros manifestaron al menos un evento de crisis agrupadas; un

análisis posterior reveló que el porcentaje promedio de episodios totales que fueron crisis agrupadas fue del 17,8%.⁶⁵ La duración promedio de las crisis generalizadas fue de 3,3 minutos, mientras que la duración promedio de las crisis focales fue de 4,7 minutos. La duración promedio de la fase posictal fue de 16 minutos después de las crisis generalizadas y 0,9 minutos después de las crisis focales.⁶⁵ La mayoría de los perros (72,7%) recibieron antiepilépticos, pero la respuesta al tratamiento no pudo ser evaluada de forma confiable, porque se obtuvieron pocos datos basales en relación a las crisis, lo que hizo imposible la evaluación de la respuesta global a la terapia.⁶⁵

Razas holandesas

Hay 9 razas holandesas con pedigrí. La mayoría de estas razas, aunque se originan en países vecinos a los Países Bajos, tienen un escaso número de integrantes, lo que aumenta el riesgo de trastornos hereditarios.^{66,67} Recientemente, fueron revisados todos los registros de casos de las 9 asociaciones de criadores que representan a las 9 razas holandesas.⁶⁸ Se determinó que los perros con epilepsia idiopática presentaban crisis tónico-clónicas generalizadas o crisis focales sobre la base de la historia, los signos clínicos y los resultados de los procedimientos diagnósticos. Hay 4 razas con una alta incidencia de epilepsia idiopática: Spaniel holandés, Perdiguero de Drente, Perdiguero frisón y Perro lobo de Saarloos.⁶⁸ Curiosamente, la incidencia de epilepsia idiopática en las otras razas holandesas (Pastor holandés, Ratonero holandés, Markiesje, Perro de aguas frisón y Schapendoes) es muy baja en comparación con la mayoría de las razas de pedigrí. En el Pastor holandés, la incidencia de crisis tónico-clónicas generalizadas ha sido de alrededor del 0,25% durante los últimos 10 años y la edad de inicio osciló entre 1 y 3 años.⁶⁸ Esta raza, que se originó antes de 1890, podría tener un ancestro en común con el Pastor belga⁶⁶ y, al igual que este último, presenta diferentes variedades (pelo corto, pelo largo y pelo duro). Sin embargo, en todas ellas, la incidencia de epilepsia idiopática es baja, a diferencia de lo que sucede en el Pastor belga. En el Ratonero holandés, la incidencia de crisis tónico-



clónicas generalizadas durante los últimos 20 años ha sido de 0,7%. Otro 0,7% de los perros presentó signos compatibles con crisis focales, pero ninguno de ellos evidenció generalización secundaria. Dado que la frecuencia de las crisis focales ha sido baja, sigue siendo cuestionable la forma de clasificar a estos perros.⁶⁸ En el Markiesje, la incidencia de epilepsia idiopática parece ser sólo del 0,29%. En el 1% de las crías recién destetadas de esta raza, se ha identificado un nuevo trastorno neurológico letal, que se ha clasificado como hipereplexia paroxística.⁶⁹ Aunque los perros afectados no pierden la conciencia, la rigidez tónica de este trastorno puede confundirse con una crisis epiléptica mioclónica o tónica.⁶⁹ El pequeño Perro de aguas frisón pertenece al grupo de los perros perdigueros y de agua y tiene su origen en el área frisiana (llanuras costeras del mar del Norte) de los Países Bajos. Aunque el número de perros criados anualmente es demasiado pequeño (entre 60 y 150) para mantener una población sana, la incidencia de epilepsia tónico-clónica generalizada es extremadamente baja: 0,1%. Cifras similares se han encontrado en los Schapendoes (0,18%).⁶⁸ En contraste con estas 5 razas mencionadas que tienen una prevalencia de epilepsia muy baja, hay otras 4 razas holandesas que son mucho más afectadas. La mayor incidencia se ha encontrado en el Perdiguero de Drente, un perro cazador de tipo spaniel. En esta raza se han comunicado casos de epilepsia idiopática desde 1986.⁷⁰ Ese año, la incidencia de epilepsia idiopática generalizada fue al menos del 1,4%. Los investigadores habrían excluido información correspondiente a un grupo del que se perdieron los datos, por lo que la incidencia estimada sería superior al 9,4%. Fueron afectados por igual machos y hembras, los cuales tenían entre 9 meses y 5 años de edad (promedio: 3 años) al inicio de las crisis.⁷⁰ El grado de consanguinidad de los perros epilépticos era superior al de la población no afectada.⁷⁰ El grado de heredabilidad (h^2) osciló entre 0,33 y 0,47, lo cual es altamente sugestivo de un origen genético. Hace poco se volvió a evaluar el número de animales afectados usando los criterios de inclusión descritos anteriormente.⁶⁸ La incidencia calculada en los últimos 20 años varía actualmente entre el 3 y 5%. La mayoría de los perros afectados tuvieron 1 o 2 crisis por período de

tiempo, pero un pequeño número (<10%) padeció crisis agrupadas, con más de 3 crisis por evento.⁶⁸ En contraste con el estudio anterior de Bobbert y Reekers,⁷⁰ algunos perros identificados como epilépticos idiopáticos tenían más de 8 años de edad. Como algunos de estos perros afectados ya habían sido cruzados, la incidencia de epilepsia idiopática sigue siendo alta. En el Perdiguero frisón, otro perro cazador de tipo spaniel (también llamado "perro topo", ya que se utiliza para atrapar topos), la incidencia promedio de epilepsia idiopática en los últimos 15 años ha sido del 1,5%. Los signos se presentaron en perros que tenían entre 1 y 5 años de edad. Aunque no es estadísticamente significativo, los machos al parecer fueron más afectados que las hembras (59% versus 41%). Típicamente, los perros presentaron crisis tónico-clónicas generalizadas. El Spaniel holandés, también llamado Perro señuelo holandés, ya que se utiliza como "señuelo" para atrapar patos,⁷¹ fue restablecido después de la Segunda Guerra Mundial y sometido a un largo período de intensa reproducción endogámica.⁷² Como consecuencia, se reconocen en esta raza varios trastornos neurológicos hereditarios.⁷³ La incidencia estimada de epilepsia idiopática en los últimos 14 años es del 1,4%. Los machos (71%) parecen estar sobrerrepresentados, en comparación con las hembras (29%). Normalmente, los signos se presentan entre el primer año y los 3 años de edad.⁶⁸ La última raza, el Perro lobo de Saarloos, fue creada justo antes de la segunda Guerra Mundial por el Sr. Leendert Saarloos a partir de la cruce de un Pastor alemán y un lobo híbrido europeo.^{66,67} La población es muy pequeña y muy pura, con coeficientes de endogamia que varían entre el 25 y 60%. En total, se han identificado 37 perros con crisis epilépticas tónico-clónicas. La tasa de respuesta al tratamiento al parecer fue más baja y las crisis agrupadas se presentaron en más del 50% de los afectados. Igual fue el porcentaje (50%) de perros sometidos a eutanasia, debido al escaso control de las crisis, durante los 2 primeros años luego del inicio de los signos.⁶⁸ Dado que la raza es altamente endogámica, es muy difícil la selección contra la epilepsia. Actualmente, los criadores están realizando, con permiso del Kennel Club Holandés, cruces exogámicos para mejorar la variación genética en esta raza.⁶⁸

Springer spaniel inglés

En la bibliografía actual, se encuentra disponible un estudio específico sobre la epilepsia en el Springer spaniel Inglés.⁷⁴ Este estudio fue publicado en 2005 y ofrece datos acerca de las características clínicas y el modo de herencia de la epilepsia idiopática en una población de Springer spaniel inglés de Estados Unidos.⁷⁴ Incluyó 45 perros diagnosticados con epilepsia idiopática, la que fue definida como ≥ 2 crisis con al menos 1 mes de diferencia, sin evidencia de exposición a toxinas o trauma craneoencefálico y con resultados normales de las pruebas bioquímicas de rutina y los exámenes neurológicos interictales. Aquellos perros en los que el inicio de las crisis había ocurrido antes de los 6 meses o después de los 5 años de edad, fueron considerados epilépticos idiopáticos solamente cuando el análisis del LCR y la TC o la RM no demostraron causas subyacentes o cuando 2 años después del inicio de las crisis no había evidencia de anomalías neurológicas interictales.⁷⁴ La mediana de edad de inicio de las crisis fue de 3 años. La distribución de edad fue bimodal, con un pico a los 1-3 años (60%) y otro pico a los 5-6 años (20%).⁷⁴ No se encontró una predisposición significativa asociada con el sexo.⁷⁴ El tipo de crisis fue definido como crisis generalizadas (primarias) en el 47% de los perros y como crisis focales o crisis focales con evolución a generalizadas en el 53% de los animales. De los perros con crisis focales, el 58% presentó crisis focales simples; el 38%, crisis focales con evolución a generalizadas; y el 4%, crisis focales complejas, caracterizadas por conductas repetitivas estereotipadas.⁷⁴ De acuerdo con las nuevas pautas de clasificación, la distribución de los tipos de crisis epilépticas sería: 47% con crisis epilépticas generalizadas, 33% con crisis epilépticas focales y 20% con crisis epilépticas focales con evolución a generalizadas. La frecuencia de presentación osciló entre 12 crisis por mes y 1 crisis cada 2 años (mediana: 5 crisis por año). Fueron comunicados antecedentes de crisis agrupadas en un 38% de los perros.⁷⁴ El tratamiento antiépiléptico fue instaurado en el 67% de los perros. Sobre la base de la información subjetiva suministrada por los propietarios, la respuesta a la terapia fue juzgada como buena en el 23% de los perros, modera-



da en el 47% y mala en el 30%.⁷⁴ No se han proporcionado datos detallados de prevalencia en esta raza. Sin embargo, un estudio epidemiológico realizado en el Reino Unido con 1260 perros epilépticos comunicó que el 2,3% de estos animales eran Springer spaniel inglés y presentaban una alta incidencia de crisis agrupadas.⁴⁶ Del mismo modo, otro estudio británico encontró que el Springer spaniel inglés fue una de las razas puras más comúnmente afectadas por epilepsia;¹⁷ sin embargo, se debe tener en cuenta que esta raza es muy popular en el Reino Unido y, por lo tanto, podría estar sobrerrepresentada en la población canina en general. A diferencia de lo informado por los estudios epidemiológicos británicos, una encuesta de salud del Springer spaniel inglés realizada en el Reino Unido en 2013 encontró una prevalencia de epilepsia del 0,6% (26 de 4327 perros).⁷⁵ Se informó que esta enfermedad afectaba a perros jóvenes y de mediana edad, de los cuales 18 eran machos y 8 eran hembras. Sin embargo, en la sección de mortalidad de esta encuesta (perros fallecidos entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de julio de 2013), la epilepsia fue la causa del 3,2% de todas las muertes.⁷⁵ Muchos de los animales muertos eran perros jóvenes, por lo que los criadores de la raza del Reino Unido expresaron su preocupación acerca de la enfermedad y su impacto. En un estudio estadounidense, los resultados de la evaluación del pedigrí y los análisis de segregación fueron compatibles con un modo de herencia poligénico o autosómico recesivo con penetrancia parcial.⁷⁴ No se ha comunicado la identificación de una mutación genética causal.⁷⁶ La fucosidosis es una de las posibles enfermedades específicas de la raza que pueden confundirse con epilepsia idiopática. Se trata de un trastorno del almacenamiento lisosomal, que afecta a los seres humanos y el Springer spaniel inglés. En ambas especies, se hereda de forma autosómica recesiva y resulta de una deficiencia de la enzima alfa-L-fucosidasa.^{77,78} Los Springer spaniel afectados presentan alteraciones conductuales y signos de disfunción motora, que comienzan durante el primer o el segundo año de vida. Los cambios de comportamiento pueden manifestarse como patrones de conducta bizarros, agresión o estado mental inusualmente deprimido, y los perros afectados parecen olvidar los com-

portamientos previamente aprendidos.⁷⁷ Estos signos pueden ser confundidos con crisis epilépticas focales y, por lo tanto, la fucosidosis es un diagnóstico diferencial a tener en cuenta en los estadios tempranos de la enfermedad. Sin embargo, la fucosidosis progresa rápidamente y la muerte o la eutanasia generalmente ocurren unas pocas semanas después del inicio de los signos clínicos.⁷⁸ Se encuentra disponible una prueba genética para identificar la fucosidosis.⁷⁹

Spitz finlandés

Actualmente, existen 4 estudios sobre epilepsia en perros Spitz finlandés,⁸⁰⁻⁸³ que comunican prevalencia, características clínicas, modo de herencia, hallazgos en las imágenes y hallazgos en el EEG. Un estudio epidemiológico prospectivo publicado en 2013 informó una prevalencia de la epilepsia del 5,4% en la población de perros Spitz finlandés que todavía estaban vivos en Finlandia.⁸² Este estudio epidemiológico proporcionó datos relativos a fenotipo, herencia y factores de riesgo correspondientes a 141 perros Spitz finlandés afectados por epilepsia idiopática, la que fue definida como la ocurrencia de al menos 2 crisis sin anomalías neurológicas interictales; los datos fueron recogidos a través de cuestionarios y entrevistas telefónicas.⁸² Este estudio detectó una significativa predisposición de los machos a padecer la enfermedad (60,1%) en comparación con las hembras (39,9%).⁸² La mediana de edad de inicio de las crisis fue de 3 años.⁸² La mediana de la frecuencia de presentación fue de 2 crisis por año. Se comunicaron antecedentes de crisis agrupadas en el 16,2% de los perros. Los tipos de crisis se definieron como crisis epilépticas focales en el 54% de los perros, como crisis epilépticas focales con evolución a generalizadas en el 31% y como crisis epilépticas generalizadas (primarias) en el 1%.⁸² En el 7% de los perros, las crisis fueron generalizadas, pero de inicio desconocido, y en otro 7%, el tipo de crisis no se pudo clasificar. La mediana de duración de las crisis se extendió hasta 11,75 minutos (ocasionalmente, ≥ 40 minutos). El curso de la enfermedad fue comunicado como no progresivo en el 67,8% de los perros y la respuesta al tratamiento fue juzgada como buena en el 78%.⁸² El grado

de heredabilidad estimado fue de 0,22, lo que hizo pensar en un complejo patrón de herencia poligénico recesivo o autosómico recesivo con penetrancia incompleta.⁸² Otro estudio realizado en 2006 se focalizó en los hallazgos del EEG y la RM de 11 Spitz finlandés afectados.⁸¹ En la mayoría de esos perros (73%), los tipos de crisis predominantes fueron definidos como crisis epilépticas focales simples o con evolución a crisis generalizadas.⁸¹ El 23% de los perros presentaron cambios episódicos de comportamiento que duraron unos pocos minutos, como desorientación, miedo y marcha compulsiva. Estos eventos fueron clasificados como actividad crítica focal, ya que cursaron con alteración del estado de conciencia.⁸¹ En función del predominio de las crisis focales, se propuso el uso del término epilepsia idiopática focal. El EEG dejó en evidencia la existencia de actividad epiléptica focal en el 64% de los perros y actividad epiléptica generalizada en el 36%.⁸¹ En las imágenes obtenidas por RM de uno de los perros, se detectó un realce del contraste en la corteza parietal derecha, pero se sugirió que era un hallazgo reversible posictal, ya que tal cambio no se observó en las RM de control del mismo paciente.⁸¹ Los perros restantes no mostraron anomalías en las RM.⁸¹ Otro estudio de 2007 que evaluó los EEG de 15 perros Spitz finlandés epilépticos comunicó que la actividad paroxística al parecer tenía origen en una zona caudal-occipital.⁸⁰ Además, halló una diferencia significativa en las bandas de frecuencia de fondo cuando comparó los EEG de los perros afectados y los de los perros sanos del grupo control y, al margen de este hallazgo, comprobó que el tratamiento con fenobarbital influyó notablemente en la actividad de dichas bandas de frecuencia.⁸⁰ Recientemente, ha sido publicado un estudio que evaluó las tomografías por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG, por su sigla en inglés) de 11 perros Spitz finlandés con epilepsia idiopática focal y 6 controles sanos.⁸³ Este estudio reveló que los perros epilépticos tuvieron valores de captación estandarizados significativamente más bajos en numerosas regiones corticales, el cerebelo y el hipocampo, en comparación con los del grupo control. Los valores de captación más bajos se encontraron en el lóbulo occipital. Por lo tanto, los auto-



res de este estudio sugirieron el uso de la PET-FDG como herramienta de diagnóstico en perros Spitz finlandés con presunta epilepsia idiopática.⁸³ Por otra parte, se ha determinado que una fase crítica generalizada es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad progresiva.⁸² Los factores predisponentes asociados con la ocurrencia de crisis generalizadas fueron la edad de inicio (≤ 3 años), la duración de la crisis (1-10 minutos y ≥ 20 minutos), el número de comidas por día (1 sola ingesta diaria) y el uso del perro para caza.⁸²

Retriever dorado

La bibliografía veterinaria incluye 3 estudios –todos realizados en Suiza– centrados específicamente en la epilepsia idiopática en el Retriever dorado.⁸⁴⁻⁸⁶ Estos estudios proporcionan información sobre manifestaciones clínicas, heredabilidad y características del EEG. Incluyeron, respectivamente, 25 perros afectados,⁸⁶ 36 perros afectados⁸⁴ y 5 perros afectados.⁸⁵ Hasta la fecha no se han comunicado datos de prevalencia, pero en un estudio epidemiológico realizado en el Reino Unido, el Retriever dorado estuvo entre las razas más comúnmente afectadas por epilepsia;¹⁷ no obstante, esto pudo deberse a la gran popularidad de la raza en ese país. Dependiendo del estudio, la edad promedio de inicio de las crisis varió entre 27,5 meses ($\approx 2,3$ años)⁸⁴ y 24,9 meses (≈ 2 años).⁸⁶ El estudio efectuado en 1994 fue un estudio de cohorte retrospectivo, en el que el criterio para diagnosticar epilepsia idiopática fue la obtención de resultados normales en el examen clínico y neurológico, las pruebas de laboratorio, el análisis del LCR y el EEG.⁸⁴ Este estudio encontró una significativa predisposición asociada con el sexo en los perros machos (relación 3,5:1), pero solamente cuando la distribución de la población en general fue de 1:1.⁸⁴ El tipo de crisis más común fue la crisis epiléptica generalizada (83% en un estudio y 92% en otro),^{84,86} aunque no hubo una diferenciación detallada entre crisis epilépticas generalizadas (primarias) y crisis epilépticas focales con evolución a generalizadas.^{84,86} Por lo tanto, un porcentaje de los perros pudo haber sufrido crisis epilépticas focales con evolución a generalizadas, en vez de crisis epilépticas generalizadas (primarias). Un estudio de

tratamiento por largo plazo, que se llevó a cabo a partir de 1999, incluyó perros epilépticos que habían sufrido al menos 2 crisis y tenían resultados normales en el examen clínico y neurológico, las pruebas de laboratorio de rutina y los análisis de orina y LCR. Los perros que habían sido tratados previamente con medicamentos antiepilépticos fueron excluidos del estudio.⁸⁶ Este último estudio informó que la frecuencia de presentación promedio fue de 1 crisis cada 16 días.⁸⁶ Se observó una buena respuesta inicial al tratamiento con fenobarbital en la mayor parte de los perros, aunque al cabo de 4 años la escasa respuesta terapéutica condujo a la eutanasia de casi la mitad de los animales (43%).⁸⁶ El tiempo de supervivencia promedio después del diagnóstico fue de 46 meses ($\approx 3,8$ años) en los perros tratados con fenobarbital.⁸⁶ La esterilización no ejerció ningún impacto positivo en relación con la presentación de las crisis (aunque al principio, algunos pocos perros exhibieron una mejoría transitoria).^{84,86} Un estudio realizado a partir de 1996 identificó frecuentemente espigas en los EEG de los 5 Retriever dorado epilépticos examinados.⁸⁵ Los datos iniciales ya sugerían un componente genético para esta raza, en función de la mayor prevalencia de epilepsia idiopática en ciertas subpoblaciones y la ocurrencia repetida en diferentes familias con origen en los mismos reproductores.⁸⁴ Sobre la base de los análisis de pedigrí y pruebas binomiales se propuso un modo de herencia autosómico recesivo multifactorial.⁸⁴ La identificación de una mutación genética causal todavía no ha sido comunicada. La respuesta al tratamiento antiepiléptico fue mejor cuanto más precozmente se inició y cuanto más baja era la frecuencia previa de las crisis.⁸⁶ El EIC es una de las enfermedades específicas de la raza que pueden confundirse con epilepsia idiopática. Un estudio que investigó el EIC en varias razas de perros cobradores (Labrador y otros retriever) identificó este trastorno en algunos Retriever dorado; sin embargo, en ninguno de ellos fue identificada la mutación del gen *DNM1*.³⁰ El EIC es desencadenado por un ejercicio físico extenuante y la conciencia generalmente permanece preservada durante los episodios, lo que podría ayudar a diferenciarlo desde el punto de vista clínico de las crisis epilépticas.

Vizsla húngaro (magiar)

Por el momento se ha publicado un solo estudio sobre las características clínicas y genéticas de la epilepsia idiopática en el Vizsla húngaro (magiar).⁸⁷ Este estudio se llevó a cabo en Estados Unidos en el año 2003 y resume la información correspondiente a 29 Vizsla húngaro con epilepsia idiopática y 114 hermanos y padres no afectados.⁸⁷ La epilepsia idiopática se definió como la presentación de 2 o más crisis con al menos de 1 mes de diferencia, sin evidencia de exposición a toxinas o trauma craneoencefálico, y con resultados normales en el perfil de bioquímica sanguínea y el examen neurológico. Los criterios de inclusión de aquellos perros con una edad de inicio de las crisis < 6 meses o > 5 años fueron análisis de LCR y TC o RM sin hallazgos significativos.⁸⁷ Cinco perros habían sido sometidos a análisis del LCR y 3 perros tenían estudios imagenológicos del cerebro.⁸⁷ No se han comunicado datos de prevalencia para esta raza, pero en el Reino Unido, el 0,6% de 1260 perros con epilepsia eran Vizsla húngaro.⁴⁶ No se encontró una predisposición significativa asociada con el sexo, dado que el 59% de los afectados eran machos y el 41% hembras.⁸⁷ La mediana de edad de inicio de las crisis fue de 3 años. El tipo de crisis se definió como crisis epilépticas focales en el 79% de los perros y como crisis epilépticas generalizadas en el 21%. En el 22% de los animales con crisis epilépticas focales, éstas evolucionaron a crisis epilépticas generalizadas. En otras palabras, el 62% de los perros tuvieron crisis epilépticas focales; el 17%, crisis epilépticas focales con evolución a crisis generalizadas; y el 21%, crisis epilépticas generalizadas. Los signos iniciales de las crisis epilépticas focales consistieron en una combinación de temblores de las extremidades o la cabeza, ansiedad, midriasis, lamido de labios, sialorrea, contracciones faciales y/o vómitos.⁸⁷ Dos perros con diagnóstico de crisis focales presentaron episodios de “caza de moscas”, que respondieron al tratamiento con medicamentos antiepilépticos.⁸⁷ La mediana de frecuencia de presentación en la población estudiada fue de 9 crisis por año. El 48% de los 29 perros epilépticos recibieron tratamiento con fármacos antiepilépticos, pero en el 21%, las crisis no fueron bien



controladas de acuerdo con la opinión subjetiva de sus propietarios.⁸⁷ Los análisis de segregación fueron compatibles con una herencia autosómica recesiva; sin embargo, no debería ser excluida una herencia poligénica.⁸⁷ Los análisis de pedigrí revelaron que todos los perros afectados podrían tener un ancestro en común. La identificación de una mutación genética causal aún no ha sido comunicada.^{76,87}

Wolfhound irlandés

En la bibliografía actual, se encuentra disponible un estudio que proporciona información sobre la heredabilidad y las características clínicas de la epilepsia idiopática en el Wolfhound irlandés.²⁴ Este estudio se llevó a cabo en Estados Unidos y fue publicado en 2006.²⁴ El diagnóstico de la epilepsia idiopática se realizó sobre la base de los antecedentes de más de 2 crisis, en ausencia de otros problemas médicos. Esta última característica fue confirmada en todos los perros afectados mediante examen físico y neurológico, hemograma, bioquímica sanguínea, determinación de amoníaco, ácidos biliares o ambos y análisis de orina. Los perros fueron considerados como no afectados si no habían presentado ninguna crisis durante su vida. Fueron excluidos del estudio los perros libres de crisis que murieron antes de los 4 años de edad y los que tenían crisis asociadas con otras condiciones o enfermedades, crisis compatibles con crisis metabólicas o epilepsia de origen estructural.²⁴ En una población de 796 perros Wolfhound irlandés, se identificaron 146 individuos con epilepsia idiopática, lo que significa una prevalencia estimada de epilepsia del 18,3%.²⁴ En el 73% de los casos, el inicio de la crisis fue antes de los 3 años de edad y los machos tuvieron una edad promedio de inicio de las crisis superior a la de las hembras.²⁴ El tipo de crisis se definió predominantemente como generalizada, pero no se proporcionó una descripción precisa de los signos de inicio de las crisis (por ej., crisis epilépticas focales con evolución a generalizadas). Se detectó cierta predisposición ligada al sexo (61,6% de machos versus 38,4% de hembras) cuando los animales afectados fueron comparados con la población control.²⁴ La expectativa de vida de los individuos epilépticos fue 2 años menor que la

de otros perros Wolfhound irlandés (proporcionada por otro estudio⁸⁸).²⁴ El coeficiente de consanguinidad promedio (calculado a lo largo de 10 generaciones) de todos los perros incluidos en el estudio fue de 0,156.²⁴ El índice de heredabilidad de los perros afectados, sus camadas y los padres no afectados se calculó en 0,87. La evaluación del pedigrí y los análisis de segregación fueron más compatibles con un patrón de herencia complejo, como un rasgo autosómico recesivo con penetrancia incompleta.²⁴ La identificación de una mutación genética causal aún no se ha comunicado. Una de las enfermedades específicas de la raza que pueden confundirse con epilepsia idiopática es la hipereplexia (exagerada reacción de sorpresa). Este trastorno se caracteriza por episodios de rigidez muscular y apnea inducidos por el ruido o el tacto.⁸⁹ En los cachorros Wolfhound irlandés afectados, los signos clínicos comienzan 5-7 días después del parto y se manifiestan como rigidez extensora y temblores provocados por la manipulación. Se ha identificado una microdelección del gen transportador de glicina presináptica (GlyT2, *SLC6A5*) en los animales afectados.⁸⁹ Además de esta enfermedad, se ha comunicado una predisposición genética al desarrollo de comunicaciones portosistémicas intrahepáticas en esta raza.⁹⁰ Por lo tanto, la encefalopatía hepática debe tenerse en cuenta en los jóvenes Wolfhound irlandés que presentan crisis.⁹⁰ Asimismo, en cachorros de esta raza se ha documentado hiperamonemia idiopática transitoria (con pruebas de ácidos biliares normales) debida a la deficiencia de enzimas del ciclo de la urea.^{91,92} Aunque no se ha investigado en detalle si puede contribuir a la ocurrencia de crisis, esta hiperamonemia moderada y transitoria debería ser considerada en cachorros Wolfhound irlandés que presentan crisis y prueba de ácidos biliares normal.

Spinone italiano

Muy recientemente se comunicó que el Spinone italiano puede ser afectado por epilepsia idiopática.⁹³ En el Reino Unido, se llevó a cabo un estudio poblacional para estimar la prevalencia de la epilepsia idiopática en el Spinone italiano e investigar predictores de sobrevida y remisión

de las crisis. Los propietarios de todos los Spinone italiano registrados en el Kennel Club del Reino Unido fueron invitados a completar el cuestionario de la fase I. Estos cuestionarios, los registros de los veterinarios de cabecera y –si estaban disponibles– los registros de los neurólogos actuantes (incluidos los resultados de las investigaciones de diagnóstico) fueron revisados por los investigadores para identificar epilepsia idiopática y obtener datos sobre el tratamiento y la sobrevida en los Spinone italiano. Se obtuvo información adicional sobre diversos aspectos de la epilepsia (incluidas características y frecuencia de las crisis) de los propietarios que completaron el cuestionario de la fase II. El cuestionario de la fase I fue respondido por los propietarios de 1192 Spinone italiano y permitió identificar 63 perros de esta raza con epilepsia idiopática. La prevalencia estimada de epilepsia idiopática en el Spinone italiano en el Reino Unido fue del 5,3%. El promedio de edad de inicio de las crisis fue de 38 meses (mediana: 35 meses). La distribución sexual de los perros epilépticos fue 67% de machos y 33% de hembras (proporción machos:hembras de 2:1), pero no se comparó con la de la población general de Spinone italiano. El cuestionario de la fase II fue respondido por los propietarios de 47 (75%) de los 63 Spinone italiano con epilepsia idiopática. El tipo de crisis más común fue la crisis generalizada tónico-clónica con alteración de la conciencia y manifestaciones autonómicas (por ej., sialorrea, micción y defecación). Los propietarios de 24 de los perros afectados (51%) reconocieron la ocurrencia de crisis epilépticas focales con evolución a generalizadas. Las crisis agrupadas y el estado epiléptico se presentaron en cualquier momento de la vida en 46 (73%) y 13 (21%) perros, respectivamente. La remisión de las crisis ocurrió en 3 (6%) de los 47 perros, cuyos propietarios respondieron el cuestionario de la fase II. El tratamiento exitoso con drogas anti-epilépticas y el buen control de las crisis fueron calificados como difíciles en muchos casos. No se ha comunicado el hallazgo de una mutación genética causal, aunque actualmente están en curso análisis genéticos.⁹³ El tiempo de sobrevida de los Spinone italiano que fueron sometidos a eutanasia debido al mal control de la epilepsia fue significativamente más corto que el de



los animales epilépticos que murieron por otras causas no relacionadas. Además, la sobrevida fue mucho mayor en los perros sin crisis agrupadas y en aquellos en los cuales el tratamiento con medicación anti-epiléptica se inició después de la segunda crisis, en lugar de una vez ocurridas 3 crisis o más.⁹³

Labrador retriever

Actualmente se encuentran disponibles 3 estudios de investigación sobre la epilepsia idiopática en el Labrador retriever: 2 suizos^{94,95} y 1 danés.²⁶ Los 3 estudios se focalizan en diferentes aspectos de la heredabilidad y las características clínicas. Los estudios suizos son estudios de cohortes, que definieron la epilepsia idiopática como la aparición de más de 1 o 2 crisis (dependiendo el estudio) con hallazgos normales en el examen físico y neurológico, el hemograma de rutina y los análisis de orina y LCR.^{94,95} Estos estudios incluyeron, respectivamente, 54⁹⁴ y 55⁹⁵ perros Labrador retriever con epilepsia idiopática y no proporcionan datos sobre la prevalencia.^{94,95} El estudio danés²⁶ es un estudio epidemiológico transversal, que investigó una población de referencia de 29.602 animales registrados en el Kennel Club Danés en un período de 10 años. A partir de esta población de referencia, 550 perros fueron seleccionados al azar y clasificados por año de nacimiento. Después de entrevistar mediante cuestionarios a los 550 propietarios y realizar la evaluación clínica de los perros con presunta epilepsia, fueron identificados 17 animales con epilepsia idiopática, lo que representa una prevalencia del 3,1% en la población danesa investigada.²⁶ No se detectó predisposición sexual o efectos positivos de la esterilización en el curso de la epilepsia en los estudios suizos ni en el danés.^{26,94,95} Este último definió los tipos de crisis como crisis epilépticas generalizadas en el 24% de los perros y crisis epilépticas focales o crisis epilépticas focales con evolución a generalizadas en el 70%. En este último porcentaje de individuos, las crisis epilépticas focales fueron poco frecuentes y predominaron las crisis epilépticas focales con evolución a generalizadas.²⁶ En los 2 estudios suizos, el tipo de crisis se definió como crisis generalizadas en casi todos los perros (91%⁹⁴ y 96%,⁹⁵ respectivamente) y como crisis epilépticas focales sólo en el

9%.⁹⁴ Sin embargo, estos estudios suizos no distinguieron entre crisis epilépticas generalizadas (primarias) y crisis epilépticas focales con evolución a generalizadas, y en un número considerable de perros describieron signos preictales (no considerados como parte/inicio de una crisis), lo que puede explicar la discrepancia con el estudio danés respecto del tipo de crisis hallado. En uno de los estudios suizos, el promedio de edad de inicio de las crisis fue de 30,6 meses;⁹⁵ en el otro estudio suizo, fue de 34 meses en los machos y 28 meses en las hembras;⁹⁴ y en el estudio danés, el 76% de los perros tuvieron la primera crisis alrededor de los 4 años de edad.²⁶ El promedio de frecuencia de presentación en uno de los estudios suizos fue de 1 crisis cada 65 días en los perros con crisis generalizadas y 1 crisis cada 205 días en aquellos con crisis focales; sin embargo, aproximadamente la mitad de los perros presentaron más de 1 crisis por mes.⁹⁴ El análisis de pedigrí fue más compatible con una herencia poligénica recesiva, de acuerdo con uno de los estudios suizos.⁹⁵ La identificación de una mutación genética causal aún no ha sido comunicada. En cuanto a los factores de riesgo, el estudio suizo de 1997 encontró que los perros Labrador de mayor edad al inicio de las crisis tuvieron una buena respuesta al tratamiento, incluso cuando éste había sido instaurado tarde. Los perros con baja frecuencia de presentación de crisis y un bajo número total de crisis respondieron bien al ser tratados tan pronto como fue posible. En la mayoría de los perros no tratados, el curso de la enfermedad fue progresivo.⁹⁴ Un estudio, que investigó los neurotransmisores excitatorios e inhibitorios en el LCR de perros Labrador retriever con epilepsia, perros retriever epilépticos que no eran Labrador y perros controles no epilépticos, identificó que las concentraciones en el LCR de ácido γ -aminobutírico (GABA) y glutamato (GLU) fueron significativamente menores en los Labrador retriever con epilepsia idiopática que en el grupo control de los perros no epilépticos y los perros retriever epilépticos que no eran Labrador.⁹⁶ Sin embargo, la proporción GLU:GABA fue significativamente mayor en los Labrador retriever epilépticos que en los retriever epilépticos que no eran Labrador. Se sugirió que un desequilibrio entre la inhibición GABAérgica y la excitación por parte del glutamato (in-

dicado por la alta proporción GLU:GABA) en los perros Labrador epilépticos podría estar implicado en el proceso epileptogénico en esta raza.⁹⁶ Sin embargo, no se puede concluir aún si estos hallazgos son la causa o la consecuencia de la actividad epiléptica o una combinación de ambas y es necesario realizar estudios más profundos. Entre las enfermedades específicas de la raza que pueden confundirse con epilepsia idiopática se encuentra el EIC. Este trastorno, causado principalmente por una mutación del gen *DNM1*, debe ser considerado uno de los principales diagnósticos diferenciales de las crisis epilépticas en el Labrador retriever. No obstante, varios estudios sugieren que los perros de esta raza pueden padecer otro tipo de EIC "DNM1-independiente", ya que algunos de los Labrador retriever con EIC son negativos o heterocigotas para la mutación del gen *DNM1* (aproximadamente el 15-30% de los afectados).^{97,98} Por lo tanto, dos términos distintos han ganado aceptación para el Labrador: d-EIC (homocigotas para la mutación del gen *DNM1*) y no-d-EIC (negativos o heterocigotas para la mutación del gen *DNM1*).^{30,97,98} Aparte de las diferencias en su origen genético, se han observado diferencias clínicas entre el d-EIC y el no-d-EIC. Sin embargo, en contraste con las crisis, los episodios de EIC son en general inducidos por un ejercicio extenuante. También se distinguen de las crisis epilépticas en que el tono muscular se reduce inicialmente en las extremidades afectadas y la conciencia permanece preservada en más del 80% de los perros Labrador con d-EIC. Un estudio comunicó que el d-EIC se asocia con una postura débil de los miembros pelvianos y tendencia a caer de lado.⁹⁹ Por su parte, los episodios de no-d-EIC se inician a una edad más avanzada, con una actividad mental anormal y afección de todos los miembros.⁵⁸ Se dispone de una prueba genética para identificar el d-EIC en el Labrador retriever.³⁰ En esta raza, también se han comunicado casos de narcolepsia con cataplexia, que puede asemejarse a una crisis.^{100,101} Sin embargo, una característica clínica distintiva de la narcolepsia es la ocurrencia de atonía muscular repentina provocada por episodios de excitación, como por ejemplo, el ofrecimiento de comida. Otra enfermedad que puede confundirse con una crisis epiléptica en los cachorros Labrador es la mioclonía familiar



refleja. Los cachorros afectados presentan espasticidad y opistótonos a la edad de 3 semanas,¹⁰² especialmente cuando son manipulados o levantados. En general, no se conoce que el Labrador esté predisuesto a la NCL; sin embargo, se ha reportado un caso clínico en el que se diagnosticó NCL en un Labrador de 8 años durante la necropsia.¹⁰³ Este perro había sufrido crisis focales progresivas durante 11 meses y crisis generalizadas en la etapa final de la enfermedad.¹⁰³ Los trastornos de la fase de movimientos oculares rápidos (REM) del sueño constituyen otro de los diagnósticos diferenciales que deberían considerarse al evaluar a un Labrador epiléptico. Se ha comunicado un caso en un mestizo de Labrador de 9 meses de edad, que presentó dos tipos morfológicamente distintos de crisis: uno ocurría únicamente durante el sueño y el otro sólo cuando despertaba. Un EEG identificó que los episodios asociados con el sueño sucedían durante la fase REM, lo que sugirió el diagnóstico de trastorno conductual asociado con la fase REM, que fue mejorado con un antidepresivo tricíclico. Los episodios que ocurrían durante la vigilia fueron diagnosticados como crisis epilépticas, ya que hubo una respuesta clínica a los medicamentos antiepilépticos.¹⁰⁴

Lagotto romagnolo

Hasta la fecha se han publicado 3 estudios acerca de los signos clínicos, la heredabilidad y los hallazgos en la PET-FDG de la epilepsia familiar juvenil benigna en perros Lagotto romagnolo.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ El primer estudio fue publicado en 2007 y se focalizó en las características clínicas y el curso de la epilepsia familiar juvenil benigna, los cuales son similares en perros y humanos.¹⁰⁵ El último estudio incluyó 25 cachorros Lagotto romagnolo con crisis focales (simples o complejas) y 3 adultos Lagotto romagnolo que manifestaban signos clínicos similares.¹⁰⁵ Sin embargo, aún no están disponibles datos de prevalencia de la enfermedad. El promedio de edad de inicio de las crisis fue de 6,3 semanas y la mayoría de cachorros fueron afectados a los 1-2 meses de edad. El curso benigno de esta enfermedad se caracteriza por la remisión espontánea de las crisis a las 8-13 semanas de edad.¹⁰⁵ Las crisis epilépticas se manifiestan con rigidez episódica, temblores generalizados y estado de conciencia

predominantemente conservado. Aunque esta semiología es muy poco frecuente para las crisis epilépticas, fue detectada actividad epileptiforme en el EEG de los cachorros afectados.¹⁰⁵ Los animales más comprometidos también sufrían ataxia e hipermetría interictales. La frecuencia de las crisis varió entre múltiples episodios por día y uno por semana. No se ha encontrado predisposición sexual. El examen histopatológico de muestras de un cachorro y un perro adulto reveló inclusiones en las células de Purkinje y vacuolización de axones restringida al cerebelo.¹⁰⁵ El análisis del pedigrí fue más compatible con una herencia autosómica recesiva simple.¹⁰⁵ En 2011, mediante un estudio de asociación genómica, fue mapeado el locus de la enfermedad en el cromosoma 3, donde se identificó una mutación del gen *LG12* que da lugar a una proteína truncada.¹⁰⁶ El gen *LG12*, al igual que el gen análogo de la epilepsia humana *LG11*, codifica una proteína que es secretada neuronalmente y actúa sobre los miembros carentes de metaloproteinasas de la familia de receptores neuronales ADAM, los cuales participan en el remodelado de sinapsis. El truncamiento de la proteína *LG12*, del mismo modo que el truncamiento de la proteína *LG11*, impide su secreción y su interacción con ADAM.¹⁰⁶ *LG12* se expresa fuertemente en el período posnatal inmediato hasta la mitad de la poda sináptica, a diferencia de *LG11*, que se expresa en la última parte del período de poda y un poco más. *LG12* actúa, al menos en parte, mediante los mismos receptores ADAM que *LG11*, pero antes asegura la estabilidad eléctrica durante la poda sináptica, una función que *LG11* realiza más adelante en la vida.¹⁰⁶ Por lo tanto, la transición funcional de *LG12* a *LG11* podría explicar el curso benigno y la remisión de la epilepsia en el Lagotto romagnolo. Existe una prueba genética para identificar la epilepsia idiopática en esta raza. Un estudio acerca de una gran población de Lagotto romagnolo de 3 países diferentes identificó un 32% de perros portadores de la enfermedad.¹⁰⁶ Hay que considerar que en una pequeña proporción de estos perros las crisis se produjeron a una edad adulta.¹⁰⁵ Sin embargo, casi en ninguno de estos adultos se identificó una mutación del gen *LG12*, lo que sugiere que podría existir una forma distinta de epilepsia en el Lagotto romagnolo.¹⁰⁶ Un reciente estudio evaluó las

imágenes obtenidas mediante PET-FDG de Lagotto romagnolo afectados.¹⁰⁷ El análisis visual reveló áreas de hipometabolismo interictal en las cortezas occipital, temporal y parietal de 5 de 6 perros con epilepsia juvenil. El EEG de 3 de estos perros detectó actividad epileptiforme en las mismas áreas donde la PET había mostrado hipometabolismo cortical.¹⁰⁷ En perros con epilepsia de inicio adulto no se hallaron anomalías en la captación cerebral de glucosa, lo que sustenta la posible existencia de otra forma etiológicamente diferente de epilepsia genética en esta raza.¹⁰⁷ El Lagotto romagnolo es la primera raza de perro en la que se ha identificado una mutación genética como causa de epilepsia idiopática, la cual se suma a las epilepsias estructurales, que resultan de enfermedades neurodegenerativas, como la epilepsia mioclónica progresiva o la NCL. Entre las enfermedades específicas de la raza que pueden confundirse con epilepsia idiopática se encuentra la abiotrofia cortical cerebelosa. Un informe describe 2 cachorros Lagotto romagnolo con diagnóstico de abiotrofia cortical cerebelosa, que podría considerarse como diagnóstico diferencial de la epilepsia familiar juvenil benigna en esta raza.¹⁰⁸ Sin embargo, los signos de la abiotrofia cortical cerebelosa han sido descritos como rápidamente progresivos o progresivos, seguidos por una fase estática y sin evidencia de una naturaleza episódica,¹⁰⁸ lo que contrasta con los signos episódicos y la remisión evidente de la epilepsia familiar juvenil benigna.¹⁰⁵ La RM cerebral de uno de los cachorros afectados por abiotrofia cortical cerebelosa confirmó que el tamaño de su cerebelo era ligeramente menor.¹⁰⁸

Pequeño basset grifón vendeano

Un solo estudio retrospectivo poblacional epidemiológico, que investigó las características clínicas y la prevalencia de la epilepsia en perros Pequeño basset grifón vendeano (PBGV), ha sido publicado en el año 2011.²⁵ Este estudio se realizó en Dinamarca e incluyó todos los perros PBGV (tanto vivos como fallecidos; n= 820) registrados en el Kennel Club Danés entre 1999 y 2008. Los perros con epilepsia idiopática fueron definidos como aquellos con al menos 2 crisis con un intervalo



mínimo de 24 horas y aquellos con una fenología epiléptica típica.²⁵ Todos los perros fueron definidos como epilépticos después de una entrevista de validación y, si todavía estaban vivos, fueron invitados a participar de una evaluación clínica en el centro de estudios, que incluyó examen clínico y neurológico, hemograma, bioquímica sérica (incluida concentración de hormonas tiroideas), análisis de orina y ECG y ecocardiografía por parte de un cardiólogo (n=19). A unos pocos propietarios se les propuso realizar la RM del cerebro de sus perros (n= 3).²⁵ Se determinó que 42 perros eran en verdad epilépticos, de modo que la prevalencia estimada de la enfermedad en la población danesa de PBGV fue del 8,9%.²⁵ La mediana de edad de inicio de las crisis fue de 2 años. Entre los afectados hubo un 62% de machos y un 38% de hembras, pero no se detectó ninguna predisposición significativa asociada con el sexo (en comparación con la población general de PBGV).²⁵ El tipo de crisis se definió como crisis epilépticas focales en el 41% de los perros y crisis epilépticas focales con evolución a generalizadas en el 52%. En el 5% de los perros se identificaron crisis epilépticas generalizadas, mientras en un 2% las crisis no se pudieron clasificar. Los signos asociados con las crisis focales que se comunicaron con más frecuencia incluyeron: signos motores, tales como ataxia y contracciones de grupos musculares individuales; signos autonómicos, como vómitos y salivación; y paroxismo de signos comportamentales, tales como excesiva demanda de atención o permanecer con la mirada fija y sin respuesta a estímulos externos. La duración de las crisis varió de 1 a 3 minutos. Se comprobó un fuerte efecto de camada, que sustenta la hipótesis de un componente hereditario de la epilepsia en el PBGV. No se ha comunicado la identificación de una mutación genética causal.²⁵

Pastor de Shetland

En la bibliografía actual se encuentran disponibles 3 informes sobre la epilepsia en perros Pastor de Shetland.¹⁰⁹⁻¹¹¹ Todos estos estudios se llevaron a cabo en Japón. El primero de ellos fue publicado en 2002 e incluyó una numerosa familia de Pastor de Shetland con epilepsia de ocurrencia natural con origen en el lóbulo frontal, definida

por el análisis del EEG y la semiología de las crisis.¹⁰⁹ Para el examen prospectivo de este estudio fueron producidas deliberadamente 2 camadas de una gran familia. No se proporcionó una definición detallada de la epilepsia idiopática.¹⁰⁹ La edad de inicio de las crisis fue predominantemente de 1-1,5 años. El promedio de la frecuencia de presentación varió entre 1 crisis por semana y 1 crisis cada 6 meses. La distribución por sexos fue 79% de hembras y 21% de machos. El tipo de crisis se definió como crisis generalizada en casi todos los casos, pero no se efectuó una clasificación detallada de los signos iniciales de las crisis,¹⁰⁹ por lo que un porcentaje de los perros podría haber tenido crisis focales con evolución a generalizadas, en lugar de crisis generalizadas (primarias). El EEG identificó descargas paroxísticas, en especial en los lóbulos frontales.¹⁰⁹ En función de esto, esta epilepsia fue postulada como epilepsia familiar del lóbulo frontal; sin embargo, con la duración prolongada de la enfermedad, el EEG también detectó actividad epiléptica en los lóbulos parietal, temporal y occipital.¹⁰⁹ El análisis de pedigrí excluyó una posible herencia mitocondrial o ligada al sexo y sugirió una herencia multifactorial como la más probable.¹⁰⁹ No se ha comunicado la identificación de una mutación genética causal. Otros hallazgos de este estudio consistieron en niveles incrementados de glutamato y aspartato en el LCR de algunos de los perros epilépticos, cuando se los comparó con los del grupo control.¹⁰⁹ Otro estudio publicado en 2005 se focalizó en la microdiálisis intracerebral y el EEG, así como también en el examen histopatológico de perros Pastor de Shetland con epilepsia.¹¹⁰ La microdiálisis intracerebral y el EEG, ambos realizados durante la hiperventilación, revelaron un aumento de las concentraciones extracelulares de glutamato y aspartato en la corteza cerebral de los perros epilépticos. En coincidencia con el aumento de neurotransmisores excitatorios, el EEG detectó un aumento de las descargas paroxísticas. El examen histopatológico de muestras de los perros epilépticos demostró una menor densidad de receptores de glutamato en el área del núcleo lateral del tálamo. Además, halló gránulos positivos a glutamato en los espacios perineurales de la corteza cerebral. Se consideró que la disminución del número de receptores de glutamato podría inducir

un aumento de la concentración extracelular de glutamato, que provocaría hiperexcitabilidad neuronal y podría contribuir a un colapso de la regulación del glutamato extracelular durante el estado epiléptico.¹¹⁰ Otro informe de un caso clínico se refiere al hallazgo de esclerosis en el hipocampo y el lóbulo temporal medial durante la necropsia de un Pastor de Shetland con epilepsia resistente a los fármacos. Sin embargo, este hallazgo fue interpretado como un fenómeno secundario inducido por las crisis recurrentes, y no como un factor causal primario de las crisis.¹¹¹ En el Pastor de Shetland se ha comunicado una encefalopatía espongiiforme, que aparece con signos neurológicos que pueden asemejarse a una crisis epiléptica. Sin embargo, las manifestaciones clínicas de la encefalopatía espongiiforme se presentan durante las primeras 2-9 semanas de vida y consisten en temblores, ataxia, paresia, espasticidad y pérdida de la función de los nervios craneales. La secuenciación del ADN de los cachorros afectados mostró una mutación puntual, que resultó en un cambio de aminoácidos del citocromo b mitocondrial codificado.¹¹² El Pastor de Shetland también es comúnmente afectado por la mutación del gen *ABCB1/MDR1*. La frecuencia de alelos mutantes identificada oscila entre el 1 y 12%, dependiendo del estudio y la zona geográfica,³³ lo que debería ser considerado en los perros de esta raza con crisis agudas y posible exposición previa a sustratos neurotóxicos de glucoproteína P.

Caniche estándar

La bibliografía actual incluye 2 estudios que proporcionan información acerca de la epilepsia idiopática en el Caniche estándar.^{65,113} Uno de ellos fue publicado en 2007 e informa las características clínicas y el modo de herencia de la epilepsia en una numerosa familia de perros Caniche estándar de Estados Unidos.¹¹³ Este estudio incluyó 30 animales con probable epilepsia idiopática y 90 controles sanos. Se definió como "probable epilepsia idiopática" la presentación de al menos 1 crisis sin ninguna evidencia de una causa subyacente. Específicamente, las condiciones que todos los perros epilépticos debían cumplir eran: que las respuestas de los propietarios en relación con el estado de salud revelaran ausencia de enfer-



medades o eventos (por ej., trauma craneoencefálico) que pudieran justificar las crisis; que al menos hubiera transcurrido 1 año desde el inicio de las crisis y durante ese lapso no se hubieran observado anomalías neurológicas interictales; y que el perro tuviera entre 6 meses y 7,5 años de edad al inicio de las crisis.¹¹³ El término "probable" fue utilizado porque el seguimiento médico fue insuficiente para excluir de manera definitiva otras causas de epilepsia y porque también fueron incluidos perros que habían experimentado sólo 1 crisis.¹¹³ No se detectó ninguna predisposición sexual significativa en machos (57%) ni en hembras (43%). La mediana de edad de inicio de las crisis fue de 3,7 años; sin embargo, el 20% de todos los perros afectados tuvieron su primera crisis después de los 5 años.¹¹³ El tipo de crisis pudo determinarse en 29 perros y se definió como crisis epilépticas focales en el 33% y crisis epilépticas focales con evolución a generalizadas en el 60%.¹¹³ En total, el 93% de los perros tuvieron crisis epilépticas focales o crisis epilépticas focales con evolución a generalizadas. En el 3,5% de los perros, los episodios fueron clasificados como crisis epilépticas generalizadas (primarias); en otro 3,5%, las crisis epilépticas fueron generalizadas, pero no se pudo determinar con precisión su inicio exacto.¹¹³ Como la mayoría de los perros (93%) de esta familia experimentaron crisis epilépticas focales o crisis epilépticas focales con evolución a generalizadas, se sugirió el diagnóstico de epilepsia focal familiar.¹¹³ Las crisis epilépticas focales consistieron en sacudidas, espasmos o temblores; incoordinación caracterizada por tambaleo o incapacidad para permanecer en estación; espasticidad o rigidez; y movimientos o posturas corporales inusuales, tales como inclinación de la cabeza o elevación torpe de los miembros. Los signos autonómicos incluyeron hiper-salivación, jadeo, micción y aumento de la frecuencia cardíaca. Algunos perros también presentaron aumento de ansiedad o automatismos tales como lamido, chasquido de labios, deglución o marcha en círculos.¹¹³ Solamente el 13% de los animales recibieron tratamiento con drogas antiepilépticas y todos ellos mostraron una buena respuesta a la terapia. Los análisis de segregación sugirieron una herencia autosómica recesiva con penetrancia casi

completa.¹¹³ Todos los Caniche estándar examinados en este último estudio estaban estrechamente relacionados; por lo tanto, es posible que existan diferentes cursos y modos de herencia de la epilepsia en poblaciones geográfica y genéticamente distintas de Caniche estándar. Sin embargo, los mismos autores ya habían informado la ocurrencia frecuente de crisis epilépticas focales o focales con evolución a generalizadas en perros Caniche estándar, algunos de los cuales fueron incluidos en el estudio de 2007. El estudio de 2002 comunicó una mediana de edad de inicio de los síntomas de 2,4 años; una mediana de frecuencia de presentación de 2,8 crisis por año y antecedentes de crisis agrupadas en el 34,1% de los perros afectados.⁶⁵ La identificación de una mutación genética causal aún no se ha comunicado.^{65,113} Entre las enfermedades específicas de la raza que pueden confundirse con la epilepsia idiopática se encuentra una encefalopatía neonatal con crisis. Esta enfermedad debería considerarse como diagnóstico diferencial en los cachorros Caniche estándar con crisis.¹¹⁴ Sin embargo, este tipo de encefalopatía neonatal se manifiesta inmediatamente después del nacimiento con ataxia, temblores y crisis generalizadas tónico-clónicas. Como regla general, los animales que la padecen mueren dentro de los primeros 2 meses de vida. En cachorros afectados, se ha identificado una mutación sin sentido del gen ortólogo canino *ATF2*.¹¹⁴ En esta raza también se ha descrito polimicrogiria, una rara malformación cerebral caracterizada por una excesiva cantidad de circunvoluciones pequeñas e histológicamente anómalas.^{115,116} Los perros con esta enfermedad experimentan ceguera cortical y otras anomalías neurológicas, que incluyen marcha anormal (hipermetría) y trastornos de conducta.^{115, 116} La polimicrogiria debería ser considerada como diagnóstico diferencial en los Caniche estándar jóvenes, que presentan crisis focales o cambios de comportamiento. Los signos neurológicos comienzan en general a muy corta edad (<4 meses). Las imágenes del cerebro obtenidas por RM muestran circunvoluciones múltiples y desorganizadas, en especial en los planos dorsales ponderados en T2.¹¹⁵ El EEG de un perro reveló la existencia de descargas epileptiformes, incluidas tanto espigas como espigas-ondas con potenciales de máximo voltaje sobre la región

parietal/occipital, lo que sustentó la caracterización del comportamiento repetitivo como crisis focales.¹¹⁵

Pastor alemán, Beagle, Dachshund y Keeshond

Se dispone de unas pocas publicaciones antiguas, que se focalizan específicamente en la epilepsia en el Pastor alemán, el Beagle, el Dachshund o el Keeshond.¹¹⁷⁻¹²⁰ En el caso del Beagle, se debe mencionar que la mayoría de los datos publicados se basan en poblaciones de perros de laboratorio.¹¹⁷ Sin embargo, una investigación epidemiológica reciente y una investigación genética sustentan el aumento del riesgo de epilepsia idiopática en el Beagle.^{22,76} En esta raza, así como también en el Dachshund (variedad en miniatura de pelo duro) y el Basset hound, es importante contemplar la ocurrencia de epilepsia mioclónica progresiva (enfermedad de Lafora), considerada como un desorden neurodegenerativo y una epilepsia estructural-metabólica, más que como una epilepsia idiopática.¹²¹⁻¹²³ Se encuentra disponible una prueba genética para diagnosticar la epilepsia mioclónica progresiva (Lafora) en el Dachshund (y el Basset hound).¹²⁴ Los datos de las encuestas realizadas por el Consejo de la Raza Dachshund entre 2012 y 2015 sugieren una prevalencia de epilepsia que se aproxima al 1% y alcanza el 3,7% en el Dachshund en miniatura de pelo largo (Clare Rusbridge, comunicación personal, febrero de 2015). En el caso del Keeshond, los estudios más antiguos han demostrado un claro efecto fundador, compatible con una herencia autosómica recesiva,^{120,125} han comunicado una mediana de edad de inicio de 2 años y, aunque han incluido algunos exámenes con EEG, no han provisto demasiados datos clínicos. No se dispone de estudios recientes sobre la epilepsia idiopática en el Pastor alemán, pero se han publicado varios estudios epidemiológicos actualizados acerca de la epilepsia canina, que incluyen información interesante sobre esta raza. La mayoría de estos estudios se han llevado a cabo en el Reino Unido y han identificado al Pastor alemán entre las razas más comúnmente afectadas por epilepsia.^{17,46,47} Otro



Tabla 4. Descripción del diseño de las variables de estudio

Raza	Estudio	N	Diseño del estudio	Selección de casos	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Investigaciones para confirmar la epilepsia idiopática
Pastor australiano	Weissl et al., 2012 ⁹	50	Cohorte, controles	Cuestionario y entrevista telefónica	≥2 crisis separadas por ≥4 semanas; edad de inicio ≤5 años	Antecedentes de trauma craneano	EF, EN, laboratorio con prueba de estimulación de ácidos biliares, RM/LCR (47%) Ácidos orgánicos/aminoácidos urinarios (20%) Posmortem (4%)
Pastor belga	Berendt et al., 2008 ²³	49	Encuesta poblacional (raza)	Cuestionario (validado) y entrevista telefónica	≥2 crisis	N.E.	N.E.
	Seppala et al., 2012 ³⁴	94	Cohorte, controles	Cuestionario	≥2 crisis	N.E.	Examen detallado (18%) ³⁵ EF, EN, laboratorio, RM/LCR Descriptivo: EEG (18%) ^b
	Oberbauer et al., 2003 ³⁵	164	Cohorte (basado en la familia)	Documentación de crisis generalizadas por parte del propietario y cuestionario	≥2 crisis	N.E.	N.E.
	Oberbauer et al., 2010 ³⁶	74	Cohorte, controles	Documentación de crisis generalizadas por parte del propietario y el veterinario	≥2 crisis	N.E.	N.E.
	Gullov et al., 2012 ³⁷	51	Cohorte, controles (basado en la familia)	Cuestionario y entrevista telefónica	≥2 crisis	N.E.	EF, EN, laboratorio con perfil tiroideo, ECG
	Berendt et al., 2009 ⁴¹	66	Cohorte (basado en la familia)	Cuestionario y entrevista telefónica	≥2 crisis	Antecedentes sugerentes de enfermedad intracraneana y signos neurológicos progresivos	EF, EN, laboratorio con perfil tiroideo, ECG
	Famula et al., 1997 ³⁸	23	Encuesta poblacional (raza)	Cuestionario	1 crisis	N.E.	N.E.
	Famula y Oberbauer, 2000 ³⁹	21	Encuesta poblacional (raza)	Cuestionario	1 crisis	N.E.	N.E.
		157			≥2 crisis		



Tabla 4. Descripción del diseño de las variables de estudio (*cont.*)

Raza	Estudio	N	Diseño del estudio	Selección de casos	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Investigaciones para confirmar la epilepsia idiopática
Boyero de Berna	Kathmann et al., 1999 ⁴⁵	50	Cohorte	Cuestionario	Antecedentes de crisis epilépticas	N.E.	EF, EN, laboratorio con prueba de estimulación de ácidos biliares, LCR
Border collie	Hülsmeier et al., 2010 ⁸	49	Cohorte	Cuestionario y entrevista telefónica	≥2 crisis separadas por ≥4 semanas	Presencia de cualquier evento precipitante inicial (por ej., trauma craneano), lesión cerebral identificable, o datos de observación <10 hs/día	EF, EN, laboratorio
Border terrier	Kearsley-Fleet et al., 2013 ¹⁷	N.E.	Encuesta poblacional (práctica veterinaria)	Registros electrónicos de pacientes	≥2 crisis durante ≥1 año o ≥4 prescripciones de antiepilépticos	Enfermedad documentada en los registros médicos que podría causar epilepsia, incluidas anomalías en las imágenes del cerebro	EF, laboratorio
	Kloene et al., 2008 ⁵⁶	47	Encuesta poblacional (raza)	Cuestionario	N.E.	N.E.	EF, EN, laboratorio con prueba de estimulación de ácidos biliares ^a (10%) TC/LCR (10%) Ácidos orgánicos/aminoácidos urinarios (47%)
Cavalier King Charles spaniel	Rusbridge y Knowler, 2004 ⁵⁸	40	Cohorte, controles (investigación familiar)	Documentación de las crisis por parte de los propietarios	Diagnóstico por parte de veterinarios (crisis generalizadas, antiepilépticos)	Signos clínicos de MC	N.E.
	Driver et al., 2013 ⁵⁹	29	Cohorte, controles	Búsqueda de registros médicos de perros con MC	Antecedentes de crisis epilépticas	Lesiones distintas a MC o ventriculomegalia en RM. Resultados de laboratorio anormales	Laboratorio con prueba de estimulación de ácidos biliares, EEG ^b



Tabla 4. Descripción del diseño de las variables de estudio (cont.)

Raza	Estudio	N	Diseño del estudio	Selección de casos	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Investigaciones para confirmar la epilepsia idiopática
Collie	Munana et al., 2012 ⁶⁴	29	Cohorte	Cuestionario	Edad de inicio >6 meses o <5 años; >6 meses de prescripción de antiepilépticos		Laboratorio
Dálmata	Licht et al., 2002 ⁶⁵	11	Cohorte	Cuestionario y entrevista telefónica	≥1 crisis	Evidencia de epilepsia estructural; crisis no observadas desde el comienzo	EF, EN, laboratorio con prueba de estimulación de ácidos biliares, pruebas ante presunta exposición a toxinas
Springer spaniel inglés	Patterson et al., 2005 ⁷⁴	45	Cohorte	Cuestionario y entrevista telefónica	≥2 crisis, separadas por ≥4 semanas	Evidencia de trauma craneano o exposición a toxinas	EN, laboratorio. Edad de inicio <6 meses o >5 años: RM o TC normal o >2 años sin anomalías interictales
	Kearsley-Fleet et al., 2013 ¹⁷	N.E.	Encuesta poblacional (práctica veterinaria)	Registro electrónico de pacientes	≥2 crisis en ≥1 año o ≥4 prescripciones de anti-epilépticos	Registros médicos de enfermedad documentada que podría causar epilepsia incluidas anomalías en las imágenes del cerebro	EF, hemograma completo, perfil de bioquímica sérica
Spitz finlandés	Jeserevic et al., 2007 ⁸⁰	15	Cohorte, controles		≥2 crisis focales	Evidencia de epilepsia estructural	EF, EN, laboratorio, RM/LCR (73%), EEG ^b
	Viitma ^a et al., 2006 ⁸¹	11	Cohorte, controles		≥2 crisis focales	Anormalidades neurológicas interictales, edad de inicio <1 año, episodio único	EF, EN, laboratorio, RM/LCR, EEG ^b
	Viitma ^a et al., 2013 ⁸²	111	Encuesta poblacional (raza)	Cuestionario y entrevista telefónica	≥2 episodios críticos		EF, EN, laboratorio (27,8%)
	Viitma ^a et al., 2014 ⁸³	11	Cohorte		≥2 crisis focales		EF, EN, laboratorio



Tabla 4. Descripción del diseño de las variables de estudio (*cont.*)

Raza	Estudio	N	Diseño del estudio	Selección de casos	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Investigaciones para confirmar la epilepsia idiopática
Retriever dorado	Srenk y Jaggy, 1996 ⁹⁵	5	Cohorte, controles	Cuestionario, revisión de registros médicos	Antecedentes de crisis epilépticas, pruebas normales	N.E.	EEG ^b
	Srenk et al., 1994 ⁸⁴	36	Cohorte	Cuestionario, revisión de registros médicos	Antecedentes de crisis epilépticas, pruebas normales	N.E.	EF, EN repetidos, laboratorio con ácidos biliares o amoníaco, LCR, EEG
	Lengweiler y Jaggy, 1999 ⁸⁶	25	Cohorte	Cuestionario	≥2 crisis	N.E.	EF, EN repetidos, laboratorio con ácidos biliares o amoníaco, LCR
Vizsla húngaro (magiar)	Patterson et al., 2003 ⁸⁷	29	Encuesta poblacional (raza)	Cuestionario	≥2 crisis separadas por ≥1 mes	Evidencia de exposición a toxinas o trauma craneano	EN, laboratorio. Edad de inicio <6 meses o >5 años: TC, RM, LCR
Wolfhound irlandés	Casal et al., 2006 ²⁴	146	Encuesta poblacional (familias)	Cuestionario	≥2 crisis	Otros problemas médicos	EF, EN, laboratorio con ácidos biliares, amoníaco o ambos, examen posmortem (10%)
Spinone italiano	DeRisio et al., 2015 ⁹³	63	Encuesta poblacional (raza)	Cuestionario	≥2 crisis separadas por ≥24 hs; edad de inicio <6 meses o >6 años	N.E.	EF, EN, laboratorio
Labrador retriever	Heynold et al., 1997 ⁹⁴	54	Cohorte (registros médicos)	Cuestionario	≥2 crisis; documentación con video (28%)		EF, EN, laboratorio con ácidos biliares o amoníaco, LCR
	Jaggy et al., 1998 ⁹⁵	55	Cohorte, controles	Cuestionario	≥2 crisis	Otros problemas médicos	EF, EN, laboratorio con ácidos biliares o amoníaco, LCR en el momento de la admisión y 6 meses después
Lagotto romagnolo	Jokinen et al., 2007 ¹⁰⁵	25	Cohorte, casos-controles	Documentación de crisis familiares por parte de criadores	Episodios críticos	N.E.	EF, EN, laboratorio, RM/LCR, EEG/EMG/BAER ^b
Pequeño basset grifón vendeano	Gulløv et al., 2011 ²⁵	42	Encuesta poblacional (raza)	Cuestionario (validado) y entrevista telefónica	≥2 crisis separadas por ≥24 hs	N.E.	Laboratorio, función tiroidea, examen cardíaco (45%), prueba de estimulación de ácidos biliares (21%), RM (7%)



Tabla 4. Descripción del diseño de las variables de estudio (cont.)

Raza	Estudio	N	Diseño del estudio	Selección de casos	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Investigaciones para confirmar la epilepsia idiopática
Pastor de Shetland	Morita et al., 2002 ¹⁰⁹	11	Cohorte (familia)	Investigación prospectiva	Crisis repetidas	N.E.	Laboratorio, EEG repetidos, ^b LCR (64%) Posmortem (64%)
Caniche estándar	Licht et al., 2007 ¹¹³	30	Encuesta poblacional (familia)	Cuestionario corto y entrevista telefónica, seguimiento por 6 meses	≥1 crisis	Antecedentes de enfermedad o trauma craneano que podrían causar crisis. Edad de inicio <6 meses o >7,5 años	≥1 año de seguimiento sin particularidades
Caniche estándar (cont.)	Licht et al. 2002 ⁶⁵	41	Cohorte	Documentación de las crisis por parte de los propietarios. Cuestionario y entrevista telefónica	≥1 crisis	Evidencia de enfermedad estructural, crisis que no fueron observadas desde el inicio	EF, EN, laboratorio, prueba de estimulación de ácidos biliares, pruebas ante presunta exposición a toxinas

^a Algunos perros con ácidos biliares elevados. ^b EEG fue usado con fines descriptivos y no como diagnóstico para el BAER, respuesta auditiva provocada del tronco encefálico; ECG, electrocardiograma; EEG, electroencefalograma; EF, examen físico; EMG, electromiografía; EN, examen neurológico; LCR, líquido cefalorraquídeo; MC, malformación de Chiari; N.E., no especificado; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.

estudio epidemiológico comunicó que el Pastor alemán tiene un mayor riesgo de sufrir crisis agrupadas, en comparación con otras razas, como el Labrador.¹²⁶

Finalmente, es importante tener en cuenta que hay una fuerte evidencia clínica de que, además de las razas mencionadas, muchos perros de raza pura, como el Husky siberiano, el Terrier de Staffordshire, el Boxer, el Gran boyero suizo y el Schipperke, pueden ser afectados por la epilepsia idiopática.^{10,17,22,46,47,76} La publicación de datos detallados sobre las características clínicas y el modo de herencia en las que hasta el momento son razas "sospechadas" es sólo una cuestión de tiempo. Asimismo, los datos epidemiológicos actuales sugieren que, al margen de los perros de raza pura, los perros mestizos representan una creciente proporción de la población canina con epilepsia idiopática.⁴⁶

Conclusión y perspectivas futuras

El presente manuscrito fue concebido para proveer una revisión actualizada sobre la epilepsia idiopática en perros de raza pura, haciendo hincapié en los fenotipos específicos de raza, tales como características clínicas, curso de la enfermedad, control de las crisis y transmisión genética. Algunas diferencias y algunos hallazgos contradictorios se hicieron evidentes entre las razas e incluso –al menos en cierto grado– entre poblaciones de la misma raza pertenecientes a distintas geografías. En buena medida, esto puede reflejar el desarrollo a lo largo del tiempo de nuestro conocimiento sobre la epilepsia, así como también las diferencias en el diseño de los estudios (tabla 4) y los términos que se han aplicado para

definir la epilepsia y las crisis, además de la diversidad genética entre las razas de perros y, en algunos casos, entre poblaciones geográficamente distintas de la misma raza. Con frecuencia, la variabilidad del diseño de los estudios ha sido evidente. Las diferencias han incluido desde niveles variables de parámetros específicos de la enfermedad (por ej., análisis de ocurrencia o no de crisis agrupadas) hasta distintas maneras de llevar a cabo la recolección de datos (por ej., prospectivamente versus retrospectivamente). En medicina humana, se han establecido pautas generales y sistemas de clasificación con el aval de la Liga Internacional Contra la Epilepsia. Como estas pautas generales se encuentran en constante progreso y son actualizadas anualmente, han promovido de forma considerable la investigación y la atención de los pacientes con epilepsia, especialmente por el diagnóstico



y el tratamiento de la enfermedad.¹²⁷⁻¹³³ En los últimos años, se han realizado intensos esfuerzos para clasificar y definir los términos de la epilepsia en medicina veterinaria y, en particular, ha avanzado la clasificación clínica de los diferentes tipos de crisis gracias a la aplicación de los sistemas de clasificación de la medicina humana.^{2, 65, 134-137} Sin embargo, debido a los problemas mencionados anteriormente, la comparación directa de los estudios sobre la epilepsia canina sigue siendo limitada, lo que enfatiza una vez más la necesidad de la comunidad veterinaria de disponer de conceptos y pautas con aceptación general para la realización de estudios acerca de la epilepsia, bajo la guía de un grupo de trabajo especializado en la materia. El recientemente formado IVETF ha elaborado varias declaraciones de consenso para ayudar a superar estos desafíos en las áreas de clasificación, diagnóstico, tratamiento, neuroimágenes, resultados del tratamiento y neuropatología. Esto podría ayudar a establecer nuevos estudios constantes sobre los fenotipos y síndromes específicos de raza de la epilepsia canina, que a su vez pueden contribuir a promover el análisis genético y establecer nuevas estrategias de tratamiento con drogas antiepilépticas.

Referencias

- Moore SA. A clinical and diagnostic approach to the patient with seizures. *Top Companion Anim Med.* 2013;28(2):46-50.
- Mariani CL. Terminology and classification of seizures and epilepsy in veterinary patients. *Top Companion Anim Med.* 2013;28(2):34-41.
- Munana KR. Management of refractory epilepsy. *Top Companion Anim Med.* 2013;28(2):67-71.
- Podell M. Antiepileptic drug therapy and monitoring. *Top Companion Anim Med.* 2013;28(2):59-66.
- Ekenstedt KJ, Oberbauer AM. Inherited epilepsy in dogs. *Top Companion Anim Med.* 2013;28(2):51-8.
- Ekenstedt KJ, Patterson EE, Mickelson JR. Canine epilepsy genetics. *Mamm Genome.* 2012;23(1-2):28-39.
- Shorvon S. The concept of symptomatic epilepsy and the complexities of assigning cause in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014;32:1-8.
- Hulsmeyer V, Zimmermann R, Brauer C, Sauter-Louis C, Fischer A. Epilepsy in Border Collies: clinical manifestation, outcome, and mode of inheritance. *Vet Intern Med.* 2010;24(1):171-8.
- Weissl J, Hulsmeyer V, Brauer C, Timpold A, Koskinen LL, Kyostila K, et al. Disease progression and treatment response of idiopathic epilepsy in Australian Shepherd dogs. *Vet Intern Med.* 2012;26(1):116-25.
- Arrol L, Penderis J, Garosi L, Cripps P, Gutierrez-Quintana R, Goncalves R. Aetiology and long-term outcome of juvenile epilepsy in 136 dogs. *Vet Rec.* 2012;170(13):335.
- Berendt M, Gredal H, Ersboll AK, Alving J. Premature death, risk factors, and life patterns in dogs with epilepsy. *J Vet Intern Med.* 2007;21(4):754-9.
- Chang Y, Mellor DJ, Anderson TJ. Idiopathic epilepsy in dogs: owners' perspectives on management with phenobarbitone and/or potassium bromide. *J Small Anim Pract.* 2006;47(10):574-81.
- Wessmann A, Volk HA, Parkin T, Ortega M, Anderson TJ. Evaluation of quality of life in dogs with idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med.* 2014;28(2):510-4.
- Cunningham JGGCF. Inheritance and canine idiopathic epilepsy. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1988;24:421-4.
- Schwartz-Porsche. Epidemiological, clinical and pharmacokinetic studies in spontaneously epileptic dogs and cats. *Am Coll Vet Intern Med.* 1986;4:1161-3.
- Heske L, Nodtvedt A, Jaderlund KH, Berendt M, Egenvall A. A cohort study of epilepsy among 665,000 insured dogs: incidence, mortality and survival after diagnosis. *Vet J.* 2014;202(3):471-6.
- Kearsley-Fleet L, O'Neill DG, Volk HA, Church DB, Brodbelt DC. Prevalence and risk factors for canine epilepsy of unknown origin in the UK. *Vet Record.* 2013; 172(13):338.
- Kearsley-Fleet L, O'Neill DG, Volk HA, Church DB, Brodbelt DC. Prevalence and risk factors for canine epilepsy of unknown origin in the UK. *Vet Rec.* 2013;172(13):338.
- Zimmermann R, Hulsmeyer V, Sauter-Louis C, Fischer A. Status epilepticus and epileptic seizures in dogs. *J Vet Intern Med.* 2009;23(5):970-6.
- Podell M, Fenner WR, Powers JD. Seizure classification in dogs from a nonreferral-based population. *J Am Vet Med Assoc.* 1995;206(11):1721-8.
- Fluehmann G, Doherr MG, Jaggy A. Canine neurological diseases in a referral hospital population between 1989 and 2000 in Switzerland. *J Small Anim Pract.* 2006;47(10):582-7.
- Bellumori TP, Famula TR, Bannasch DL, Belanger JM, Oberbauer AM. Prevalence of inherited disorders among mixed-breed and purebred dogs: 27,254 cases (1995-2010). *J Am Vet Med Assoc.* 2013;242(11):1549-55.
- Berendt M, Gullov CH, Christensen SL, Gudmundsdottir H, Gredal H, Fredholm M, et al. Prevalence and characteristics of epilepsy in the Belgian shepherd variants Groenendael and Tervueren born in Denmark 1995-2004. *Acta Vet Scand.* 2008;50:51.
- Casal ML, Munuve RM, Janis MA, Werner P, Henthorn PS. Epilepsy in Irish Wolfhounds. *J Vet Intern Med.* 2006;20(1):131-5.
- Gullov CH, Toft N, Baadsager MM, Berendt M. Epilepsy in the Petit Basset Griffon Vendeen: prevalence, semiology, and clinical phenotype. *Vet Intern Med.* 2011;25(6):1372-8.
- Berendt M, Gredal H, Pedersen LG, Alban L, Alving J. A cross-sectional study of epilepsy in Danish Labrador Retrievers: prevalence and selected risk factors. *J Vet Intern Med.* 2002;16(3):262-8.
- Saito M, Munana KR, Sharp NJ, Olby NJ. Risk factors for development of status epilepticus in dogs with idiopathic epilepsy and effects of status epilepticus on outcome and survival time: 32 cases (1990-1996). *J Am Vet Med Assoc.* 2001;219(5):618-23.
- O'Brien DP, Katz ML. Neuronal ceroid lipofuscinosis in 3 Australian shepherd littermates. *J Vet Intern Med.* 2008;22(2):472-5.
- Katz ML, Farias FH, Sanders DN, Zeng R, Khan S, Johnson GS, et al. A missense mutation in canine CLN6 in an Australian shepherd with neuronal ceroid lipofuscinosis. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:198042.
- Minor KM, Patterson EE, Keating MK, Gross SD, Ekenstedt KJ, Taylor SM, et al. Presence and impact of the exercise-induced collapse associated DNM mutation in Labrador retrievers and other breeds. *Vet J.* 2011;189(2):214-9.

31. Mealey KL, Meurs KM. Breed distribution of the ABCB1-1Delta (multidrug sensitivity) polymorphism among dogs undergoing ABCB1 genotyping. *J Am Vet Med Assoc.* 2008;233(6):921-4.
32. Swain MD, Orzechowski KL, Swaim HL, Jones YL, Robl MG, Tinaza CA, et al. P-gp substrate-induced neurotoxicity in an Abcb1a knock-in/Abcb1b knock-out mouse model with a mutated canine ABCB1 targeted insertion. *Res Vet Sci.* 2013;94(3):656-61.
33. Gramer I, Leidolf R, Doring B, Klintzsch S, Kramer EM, Yalcin E, et al. Breed distribution of the nt230(del4) MDR1 mutation in dogs. *Vet J.* 2011;189(1):67-71.
34. Seppala EH, Koskinen LL, Gullov CH, Jokinen P, Karlskov-Mortensen P, Bergamasco L, et al. Identification of a novel idiopathic epilepsy locus in Belgian Shepherd dogs. *PLoS one.* 2012;7(3), e33549.
35. Oberbauer AM, Grossman DI, Irion DN, Schaffer AL, Eggleston ML, Famula TR. The genetics of epilepsy in the Belgian terveren and sheepdog. *J Hered.* 2003;94(1):57-63.
36. Oberbauer AM, Belanger JM, Grossman DI, Regan KR, Famula TR. Genome-wide linkage scan for loci associated with epilepsy in Belgian shepherd dogs. *BMC Genet.* 2010;11:35.
37. Gullov CH, Toft N, Berendt M. A longitudinal study of survival in Belgian Shepherds with genetic epilepsy. *J Vet Intern Med.* 2012;26(5):1115-20.
38. Famula TR, Oberbauer AM, Brown KN. Heritability of epileptic seizures in the Belgian terveren. *J Small Anim Pract.* 1997;38(8):349-52.
39. Famula TR, Oberbauer AM. Segregation analysis of epilepsy in the Belgian terveren dog. *Vet Rec.* 2000;147(8):218-21.
40. Famula TR, Oberbauer AM. Reducing the incidence of epileptic seizures in the Belgian Terveren through selection. *Prev Vet Med.* 1998;33(1-4):251-9.
41. Berendt M, Gullov CH, Fredholm M. Focal epilepsy in the Belgian shepherd: evidence for simple Mendelian inheritance. *J Small Anim Pract.* 2009;50(12):655-61.
42. van der Velden NA. Fits in Terveren Shepherd dogs: a presumed hereditary trait. *J Small Anim Pract.* 1968;9(2):63-70.
43. Packer RA, Patterson EE, Taylor JF, Coates JR, Schnabel RD, O'Brien DP. Characterization and mode of inheritance of a paroxysmal dyskinesia in Chinook dogs. *J Vet Intern Med.* 2010;24(6):1305-13.
44. Black V, Garosi L, Lowrie M, Harvey RJ, Gale J. Phenotypic characterisation of canine epileptoid cramping syndrome in the Border terrier. *J. Small Animal Pract.* 2013; 55(2):102-7.
45. 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(7):319-25.
46. Short AD, Dunne A, Lohi H, Boulton S, Carter SD, Timofte D, et al. Characteristics of epileptic episodes in UK dog breeds: an epidemiological approach. *Vet Rec.* 2011;169(2):48.
47. Packer RM, Shihab NK, Torres BB, Volk HA. Clinical risk factors associated with anti-epileptic drug responsiveness in canine epilepsy. *PLoS One.* 2014;9(8), e106026.
48. O'Neill DG, Church DB, McGreevy PD, Thomson PC, Brodbelt DC. Longevity and mortality of owned dogs in England. *Vet J.* 2013;198(3):638-43.
49. Alves L, Hulsmeijer V, Jaggy A, Fischer A, Leeb T, Drogemuller M. Polymorphisms in the ABCB1 gene in phenobarbital responsive and resistant idiopathic epileptic Border Collies. *J Vet Intern Med.* 2011;25(3):484-9.
50. Mizukami K, Yabuki A, Chang HS, Uddin MM, Rahman MM, Kushida K, et al. High frequency of a single nucleotide substitution (c.-6-180 T > G) of the canine MDR1/ABCB1 gene associated with phenobarbital-resistant idiopathic epilepsy in Border Collie dogs. *Dis Markers.* 2013;35(6):669-72.
51. Studdert VP, Mitten RW. Clinical features of ceroid lipofuscinosis in border collie dogs. *Aust Vet J.* 1991;68(4):137-40.
52. Taylor RM, Farrow BR. Ceroid-lipofuscinosis in border collie dogs. *Acta Neuropathol.* 1988;75(6):627-31.
53. Taylor RM, Farrow BR. Ceroid lipofuscinosis in the border collie dog: retinal lesions in an animal model of juvenile Batten disease. *Am J Med Genet.* 1992;42(4):622-7.
54. Melville SA, Wilson CL, Chiang CS, Studdert VP, Lingaas F, Wilton AN. A mutation in canine CLN5 causes neuronal ceroid lipofuscinosis in Border collie dogs. *Genomics.* 2005;86(3):287-94.
55. Battersby IA, Giger U, Hall EJ. Hyperammonaemic encephalopathy secondary to selective cobalamin deficiency in a juvenile Border collie. *J Small Anim Pract.* 2005;46(7):339-44.
56. Kloene A, Sewell A, Hamann H, Distl O, Tipold A. Klinische Untersuchung zu Krampfanfällen bei Border Terriern. *Klein-tierpraxis.* 2008;53(1):5-12.
57. Kurnatowski Jv. Klinische und genetische Untersuchungen zu Krampfanfällen bei Border Terriern. Doctorate thesis. elib.tiho-hannover.de/dissertations/kurnatowski_ss07.pdf. TIHO Hannover; 2007.
58. Rusbridge C, Knowler SP. Inheritance of occipital bone hypoplasia (Chiari type I malformation) in Cavalier King Charles Spaniels. *J Vet Intern Med.* 2004;18(5):673-8.
59. Driver CJ, Chandler K, Walmsley G, Shihab N, Volk HA. The association between Chiari-like malformation, ventriculomegaly and seizures in cavalier King Charles spaniels. *Vet J.* 2013;195(2):235-7.
60. Herrtage ME, Palmer AC. Episodic falling in the cavalier King Charles spaniel. *Vet Rec.* 1983;112(19):458-9.
61. Gill JL, Tsai KL, Krey C, Noorai RE, Vanbellinghen JF, Garosi LS, et al. A canine BCAN microdeletion associated with episodic falling syndrome. *Neurobiol Dis.* 2012;45(1):130-6.
62. Forman OP, Penderis J, Hartley C, Hayward LJ, Ricketts SL, Mellersh CS. Parallel mapping and simultaneous sequencing reveals deletions in BCAN and FAM83H associated with discrete inherited disorders in a domestic dog breed. *PLoS Genet.* 2012;8(1), e1002462.
63. Rusbridge C. Neurological diseases of the Cavalier King Charles spaniel. *J Small Anim Pract.* 2005;46(6):265-72.
64. Munana KR, Nettifee-Osborne JA, Bergman Jr RL, Mealey KL. Association between ABCB1 genotype and seizure outcome in collies with epilepsy. *J Vet Intern Med.* 2012;26(6):1358-64.
65. Licht BG, Licht MH, Harper KM, Lin S, Curtin JJ, Hyson LL, et al. Clinical presentations of naturally occurring canine seizures: similarities to human seizures. *Epilepsy Behav.* 2002;3(5):460-70.
66. Bosch B. The Dutch Breeds. Raad van Beheer. 2002;19-193. 67. Patterson DF AG, Fyfe JC, Giger U, Green PL. Is this a genetic disease? *The J Small Animal Pract.* 1989; 30(12):127-139.
68. Mandigers PJJ. Epilepsie bij de Ne-



- derlandse hondenrassen, incidentie en aanbevelingen voor de fokkerij. Tijdschrift voor Diergeneeskunde 2015.
69. Mandigers PJJ. Nieuwe neurologische ziektes? UKG Nieuws. 2015;1:14.
70. Bobbert E, Reekers S. Epilepsie, toeval of erfelijk? Een onderzoek bij de Drentse Patrijshond. 1986.
71. Mandigers PJJ, van Nes J, Knol BW, Ubink GJ, Gruys E. Hereditary necrotising myelopathy in Kooiker dogs. Res Vet Sci. 1993;54:118–23.
72. Mandigers PJJ, Vanden Broek J. Relationship between litter size and other reproductive traits in the Dutch Kooiker dog. VetQ. 1994;16:229–32.
73. Mandigers PJJ. Neurological disorders within 'Het Nederlandse Kooikerhondje'. In: International Symposium VHINK, Zutphen, The Netherlands, 2013. Netherlands; 2013.
74. Patterson EE, Armstrong PJ, O'Brien DP, Roberts MC, Johnson GS, Mickelson JR. Clinical description and mode of inheritance of idiopathic epilepsy in English springer spaniels. J Am Vet Med Assoc. 2005;226(1):54–8.
75. 2013 ESS UK Health Survey Report, page 20. 3rd July 2015. <http://www.englishspringerhealth.org.uk>.
76. Ekenstedt KJ, Patterson EE, Minor KM, Mickelson JR. Candidate genes for idiopathic epilepsy in four dog breeds. BMC Genet. 2011;12:38.
77. Herrtage ME. Canine fucosidosis. Vet Annual. 1988;28:223–7.
78. Skelly BJ, Sargan DR, Herrtage ME, Winchester BG. The molecular defect underlying canine fucosidosis. J Med Genet. 1996;33(4):284–8.
79. Skelly BJ, Sargan DR, Winchester BG, Smith MO, Herrtage ME, Giger U. Genomic screening for fucosidosis in English Springer Spaniels. Am J Vet Res. 1999;60(6):726–9.
80. Jeserevics J, Viitmaa R, Cizinauskas S, Sainio K, Jokinen TS, Snellman M, et al. Electroencephalography findings in healthy and Finnish Spitz dogs with epilepsy: visual and background quantitative analysis. J Vet Intern Med. 2007;21(6):1299–306.
81. Viitmaa R, Cizinauskas S, Bergamasco LA, Kuusela E, Pascoe P, Teppo AM, et al. Magnetic resonance imaging findings in Finnish Spitz dogs with focal epilepsy. J Vet Intern Med. 2006;20(2):305–10.
82. Viitmaa R, Cizinauskas S, Orro T, Niilo-Rama M, Gordin E, Lohi H, et al. Phenotype, inheritance characteristics, and risk factors for idiopathic epilepsy in Finnish Spitz dogs. J Am Vet Med Assoc. 2013;243(7):1001–9.
83. Viitmaa R, Haaparanta-Solin M, Snellman M, Cizinauskas S, Orro T, Kuusela E, et al. Cerebral glucose utilization measured with high resolution positron emission tomography in epileptic finnish spitz dogs and healthy dogs. Vet Radiol Ultrasound. 2014;55(4):453–61.
84. Srenk P, Jaggy A, Gaillard C, Busato A, Horin P. [Genetic basis of idiopathic epilepsy in the golden retriever]. Tierarztl Prax. 1994;22(6):574–8.
85. Srenk P, Jaggy A. Interictal electroencephalographic findings in a family of golden retrievers with idiopathic epilepsy. J Small Anim Pract. 1996;37(7):317–21.
86. Lengweiler C, Jaggy A. [Clinical, epidemiologic and therapeutic aspects of idiopathic epilepsy in 25 golden retrievers: results of a long term study]. Schweiz Arch Tierheilkd. 1999;141(5):231–8.
87. Patterson EE, Mickelson JR, Da Y, Roberts MC, McVey AS, O'Brien DP, et al. Clinical characteristics and inheritance of idiopathic epilepsy in Vizslas. J Vet Intern Med. 2003;17(3):319–25.
88. Bernardi G. Longevity and morbidity in the Irish wolf-hound in the United States from 1966–1986. AKC Gazette. 1986;105:70–8.
89. Gill JL, Capper D, Vanbellinghen JF, Chung SK, Higgins RJ, Rees MI, et al. Startle disease in Irish wolfhounds associated with a microdeletion in the glycine transporter GlyT2 gene. Neurobiol Dis. 2011;43(1):184–9.
90. van Steenbeek FG, Leegwater PA, van Sluijs FJ, Heuven HC, Rothuizen J. Evidence of inheritance of intrahepatic portosystemic shunts in Irish Wolfhounds. J Vet Intern Med. 2009;23(4):950–2.
91. Zandvliet MM, Rothuizen J. Transient hyperammonemia due to urea cycle enzyme deficiency in Irish wolfhounds. J Vet Intern Med. 2007;21(2):215–8.
92. Meyer HP, Rothuizen J, Tiemessen I, van den Brom WE, van den Ingh TS. Transient metabolic hyperammonaemia in young Irish wolfhounds. Vet Rec. 1996;138(5):105–7.
93. De Risio L, Newton R, Freeman J, Shea A: Idiopathic Epilepsy in the Italian Spitz none in the United Kingdom: Prevalence, Clinical Characteristics, and Predictors of Survival and Seizure Remission. J Vet Intern Med 2015; 29(3):917–24.
94. Heynold Y, Faissler D, Steffen 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(1):7–14.
95. Jaggy A, Faissler D, Gaillard C, Srenk P, Graber H. Genetic aspects of idiopathic epilepsy in Labrador retrievers. J Small Anim Pract. 1998;39(6):275–80.
96. 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(8):1108–13.
97. Furrow E, Minor KM, Taylor SM, Mickelson JR, Patterson EE. Relationship between dynamin 1 mutation status and characteristics of recurrent episodes of exercise-induced collapse in Labrador Retrievers. J Am Vet Med Assoc. 2013;242(6):786–91.
98. Patterson EE, Minor KM, Tchernatynskaia AV, Taylor SM, She ton GD, Ekenstedt KJ, et al. A canine DNMI1 mutation is highly associated with the syndrome of exercise-induced collapse. Nat Genet. 2008;40(10):1235–9.
99. Taylor SM, Shmon CL, Adams VJ, Mickelson JR, Patterson EN, Shelton GD. Evaluations of Labrador retrievers with exercise-induced collapse, including response to a standardized strenuous exercise protocol. J Am Anim Hosp Assoc. 2009;45(1):3–13.
100. Foutz AS, Mitler MM, Cavalli-Sforza LL, Dement WC. Genetic factors in canine narcolepsy. Sleep. 1979;1(4):413–21.
101. Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. Cell. 1999;98(3):365–76.
102. Fox JG, Averill DR, Hallett M, Schunk K. Familial reflex myoclonus in Labrador Retrievers. Am J Vet Res. 1984;45(11):2367–70.
103. Rossmelstl Jr JH, Duncan R, Fox J, Herring ES, Inzana KD. Neuronal ceroid-lipofuscinosis in a Labrador Retriever. J Vet Diagn Invest. 2003;15(5):457–60.
104. Bush WW, Barr CS, Stecker MM, Overall KL, Bernier NM, Darrin EW, et al. Diagnosis of rapid eye movement sleep disorder with electroencephalography



NEUROLOGÍA | Epilepsia idiopática de origen genético o presuntamente genético en perros de raza pura

- and treatment with tricyclic antidepressants in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2004;40(6):495-500.
105. Jokinen TS, Metsahonkala L, Bergamasco L, Viitmaa R, Syrja P, Lohi H, et al. Benign familial juvenile epilepsy in Lagotto Romagnolo dogs. *J Vet Intern Med.* 2007;21(3):464-71.
 106. Seppala EH, Jokinen TS, Fukata M, Fukata Y, Webster MT, Karlsson EK, et al. LGI2 truncation causes a remitting focal epilepsy in dogs. *PLoS Genet.* 2011;7(7), e1002194.
 107. Jokinen TS, Haaparanta-Solin M, Viitmaa R, Gronroos TJ, Johansson J, Bergamasco L, et al. FDG-pet in healthy and epileptic Lagotto Romagnolo dogs and changes in brain glucose uptake with age. *Vet Radiol Ultrasound.* 2014;55(3):331-41.
 108. Jokinen TS, Rusbridge C, Steffen F, Viitmaa R, Syrja P, De Lahunta A, et al. Cerebellar cortical abiotrophy in Lagotto Romagnolo dogs. *J Small Anim Pract.* 2007;48(8):470-3.
 109. Morita T, Shimada A, Takeuchi T, Hikasa Y, Sawada M, Ohiwa S, et al. Cliniconeuropathologic findings of familial frontal lobe epilepsy in Shetland sheepdogs. *Can J Vet Res.* 2002;66(1):35-41.
 110. Morita T, Takahashi M, Takeuchi T, Hikasa Y, Ikeda S, Sawada M, et al. Changes in extracellular neurotransmitters in the cerebrum of familial idiopathic epileptic shetland sheepdogs using an intracerebral microdialysis technique and immunohistochemical study for glutamate metabolism. *J Vet Med Sci.* 2005;67(11):1119-26.
 111. Hasegawa D, Fujita M, Nakamura S, Takahashi K, Orima H. Electroencephalographic and histological findings in a Shetland sheepdog with intractable epilepsy. *J Vet Med Sci.* 2002;64(3):277-9.
 112. Li FY, Cuddon PA, Song J, Wood SL, Patterson JS, Shelton GD, et al. Canine spongiform leukoencephalomyelopathy is associated with a missense mutation in cytochrome b. *Neurobiol Dis.* 2006;21(1):35-42.
 113. Licht BG, Lin S, Luo Y, Hyson LL, Licht MH, Harper KM, et al. Clinical characteristics and mode of inheritance of familial focal seizures in Standard Poodles. *J Am Vet Med Assoc.* 2007;231(10):1520-8.
 114. Chen X, Johnson GS, Schnabel RD, Taylor JF, Johnson GC, Parker HG, et al. A neonatal encephalopathy with seizures in standard poodle dogs with a missense mutation in the canine ortholog of ATF2. *Neurogenetics.* 2008;9(1):41-9.
 115. Jurney C, Haddad J, Crawford N, Miller AD, Van Winkle TJ, Vite CH, et al. Polymicrogyria in standard poodles. *J Vet Intern Med.* 2009;23(4):871-4.
 116. Van Winkle TJ, Dayrell-Hart B, Aguirre GD, Acland GM, Patterson DF. Blindness due to polymicrogyria and asymmetrical dilation of the lateral ventricles in Standard Poodles. *Prog Vet Neurol.* 1995;5(2):66-71.
 117. Bielfelt SW, Redman HC, McClellan RO. Sire- and sex-related differences in rates of epileptiform seizures in a purebred beagle dog colony. *Am J Vet Res.* 1971;32(12):2039-48.
 118. Falco MJ, Barker J, Wallace ME. The genetics of epilepsy in the British Alsatian. *J Small Anim Pract.* 1974;15(11):685-92.
 119. Holliday TA, Cunningham JG, Gutnick MJ. Comparative clinical and electroencephalographic studies of canine epilepsy. *Epilepsia.* 1970;11(3):281-92.
 120. Wallace ME. Keeshonds: a genetic study of epilepsy and EEG readings. *J Small Anim Pract.* 1975;16(1):1-10.
 121. Webb AA, McMillan C, Cullen CL, Boston SE, Turnbull J, Minassian BA. Lafora disease as a cause of visually exacerbated myoclonic attacks in a dog. *Can Vet J.* 2009;50(9):963-7.
 122. Gredal H, Berendt M, Leifsson PS. Progressive myoclonus epilepsy in a beagle. *J Small Anim Pract.* 2003;44(11):511-4.
 123. L. Swain AT, G. Key, J. Turnbull, B. Minasian, C. Rusbridge, : Lafora's disease in the miniature wirehaired dachshund. In: 27th Symposium ESV-ECVN: 2014; Madrid, Spain; 2014.
 124. Lohi H, Young EJ, Fitzmaurice SN, Rusbridge C, Chan EM, Vervoort M, et al. Expanded repeat in canine epilepsy. *Science.* 2005;307(5706):81.
 125. Hall SJ, Wallace ME. Canine epilepsy: a genetic counselling programme for keeshonds. *Vet Rec.* 1996;138(15):358-60.
 126. Monteiro R, Adams V, Keys D, Platt SR. Canine idiopathic epilepsy: prevalence, risk factors and outcome associated with cluster seizures and status epilepticus. *J Small Anim Pract.* 2012;53(9):526-30.
 127. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Erme Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia.* 2010;51(4):676-85.
 128. Engel Jr J. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res.* 2006;70 Suppl 1:S5-10.
 129. Flink R, Pedersen B, Guekht AB, Malmgren K, Michelucci R, Neville B, et al. Guidelines for the use of EEG methodology in the diagnosis of epilepsy. International League Against Epilepsy: commission report. Commission on European Affairs: Subcommittee on European Guidelines. *Acta Neurol Scand.* 2002;106(1):1-7.
 130. ILAE. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 1981;22(4):489-501.
 131. ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 1989;30(4):389-99.
 132. ILAE. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. From the Commission on Epidemiology and Prognosis of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 1993;34(4):592-6.
 133. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2010;51(6):1069-77.
 134. Berendt M, Gram L. Epilepsy and seizure classification in 63 dogs: a reappraisal of veterinary epilepsy terminology. *J Vet Intern Med.* 1999;13(1):14-20.
 135. Berendt M, Dam M. Re: clinical presentations of naturally occurring canine seizures: similarities to human seizures. *Epilepsy Behav.* 2003;4(2):198-9. author reply 199-201.
 136. Berendt M, Gredal H, Alving J. Characteristics and phenomenology of epileptic partial seizures in dogs: similarities with human seizure semiology. *Epilepsy Res.* 2004;61(1-3):167-73.
 137. Podell M. Epilepsy and seizure classification: a lesson from Leonardo. *J Vet Intern Med.* 1999;13(1):3-4.



Propuesta de consenso del IVETF Tratamiento médico de la epilepsia canina en Europa

Sofie F.M. Bhatti, Luisa De Risio, Karen Muñana, Jacques Penderis, Veronika M. Stein, Andrea Tipold, Mette Berendt, Robyn G. Farquhar, Andrea Fischer, Sam Long, Wolfgang Löscher, Paul J.J. Mandigers, Kaspar Matiasek, Akos Pakozdy, Edward E. Patterson, Simon Platt, Michael Podell, Heidrun Potschka, Clare Rusbridge y Holger A. Volk*

** Departamento de Biología Clínica y Medicina de Pequeños Animales, Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad de Gante, Bélgica. E-mail: sofie.bhatti@ugent.be*

Antecedentes

En Europa, el número de fármacos antiepilépticos autorizados para su uso en perros ha crecido considerablemente en los últimos años. Sin embargo, persisten las mismas preguntas, que incluyen, 1) cuándo iniciar el tratamiento; 2) qué medicamento es mejor para utilizar inicialmente; 3) cuál antiepiléptico puede aconsejarse como adyuvante, si el tratamiento con el fármaco inicial no es satisfactorio; y 4) cuándo debería considerarse un cambio en el tratamiento. Esta propuesta de consenso ofrece una visión general sobre el objetivo del tratamiento con fármacos antiepilépticos, cuándo iniciar el tratamiento por largo plazo de la epilepsia canina y qué fármacos antiepilépticos veterinarios están actualmente en uso para los perros. La propuesta de consenso acerca de los protocolos terapéuticos con drogas 1) se fundamenta en la bibliografía actualmente publicada y basada en evidencia,¹⁷ 2) considera el marco de regulación actual para la prescripción de medicamentos veterinarios en Europa, y 3) refleja la experiencia de los autores. Con este trabajo se pretende proporcionar un consenso para el tratamiento de la epilepsia idiopática canina. Por otra parte, para el manejo de la epilepsia

estructural, los fármacos antiepilépticos son inevitables, junto con el tratamiento de la causa subyacente, cuando sea posible.

En la actualidad, no hay duda de que la administración de fármacos antiepilépticos es el pilar de la terapia. De hecho, el término fármaco antiepiléptico es más bien inapropiado, dado que el modo de acción de la mayoría de estas drogas consiste en suprimir las crisis epilépticas, no la epileptogénesis o los mecanismos fisiopatológicos de la epilepsia. Tal vez, en el futuro, podría ser más aplicable en neurología veterinaria el término fármaco anticrisis, el cual se utiliza cada vez más en medicina humana. Además, se sabe que la frecuencia de las crisis epilépticas parece aumentar con el tiempo en la subpoblación de perros con epilepsia idiopática no tratada, lo que refleja la necesidad de instaurar el tratamiento con fármacos antiepilépticos en estos pacientes.⁶³

En la propuesta de consenso del IVETF sobre la clasificación y la terminología, la epilepsia idiopática es definida como una enfermedad en sí misma, per se. El origen genético de la epilepsia idiopática es avalado por pruebas genéticas (cuando están disponibles) y la influencia genética es respaldada por una alta prevalencia en la raza (>2%), el análisis genealógico y/o la

acumulación familiar de individuos epilépticos. Sin embargo, en el ámbito clínico, el diagnóstico de la epilepsia idiopática continúa realizándose por exclusión, luego de efectuar investigaciones diagnósticas en busca de las causas de las crisis reactivas y la epilepsia estructural.

Objetivos del tratamiento con fármacos antiepilépticos

El objetivo ideal de la terapia con fármacos antiepilépticos es equilibrar la capacidad de eliminar las crisis epilépticas con la calidad de vida del paciente. En los perros, la erradicación de las crisis a menudo no es posible. Las metas más realistas son disminuir su frecuencia, duración y gravedad, así como el número total de crisis epilépticas que ocurren a lo largo de un breve plazo, sin efectos adversos o con efectos adversos limitados y aceptables de los fármacos antiepilépticos, para maximizar la calidad de vida del perro y su dueño. Los clínicos deben abordar el tratamiento utilizando el siguiente paradigma:^{23,76,91,92,120}

- **Decidir cuándo iniciar el tratamiento con un fármaco antiepiléptico.**
- **Seleccionar el fármaco antiepiléptico y la dosificación más adecuados.**



- **Saber cuándo se debe controlar la concentración sérica del fármaco antiepiléptico y ajustar el tratamiento en concordancia.**
- **Saber cuándo se debe agregar un fármaco antiepiléptico o cambiar el administrado por otro diferente.**
- **Promover el cumplimiento del tratamiento por parte del propietario de la mascota.**

¿Cuándo hay que mantener el tratamiento con un fármaco antiepiléptico?

Faltan datos definitivos y basados en evidencia sobre cuándo comenzar la terapia con fármacos antiepilépticos en perros, en función de la frecuencia y el tipo de crisis. Entonces, podría ser posible la extrapolación de pautas de tratamiento de la medicina humana. Al proponer un régimen terapéutico los clínicos deberían considerar la salud general del paciente, así como el estilo de vida, las limitaciones financieras y la comodidad del propietario. Es de suma importancia que la elección del plan de tratamiento sea individualizada. Como regla general, los autores recomiendan el inicio del tratamiento por largo plazo de los perros con epilepsia idiopática cuando se presenta cualquiera de los siguientes criterios:

- **Período interictal ≤ 6 meses** (ocurren 2 o más crisis epilépticas en un período de 6 meses).
- **Estado epiléptico o crisis agrupadas.**
- **Signos posictales especialmente graves** (por ej., agresividad, ceguera) **o que duran más de 24 horas.**
- **Frecuencia y/o duración crecientes de las crisis epilépticas y/o aumento de su severidad en el transcurso de 3 períodos interictales.**

En medicina humana, la decisión de iniciar el tratamiento con fármacos antiepilépticos se basa en una serie de factores de riesgo (por ej., el riesgo de recurrencia, tipo de crisis, tolerabilidad, efectos adversos).^{42,115} Existen pruebas claras de que la administración de fármacos antiepilépticos después de una única crisis no provocada no reporta ningún beneficio a las personas,⁴² pero hay evidencia que apoya el inicio del tratamiento después

de la segunda crisis.^{43,108} Se cree que, en los perros, el manejo por largo plazo de las crisis es más exitoso cuando la terapia apropiada con fármacos antiepilépticos se inicia de manera precoz durante el curso de la enfermedad, sobre todo cuando la densidad de las crisis es alta y el animal es de una raza que suele padecer una forma grave de epilepsia.¹²⁻¹⁴ Un total de ≥ 10 crisis durante los primeros 6 meses de la enfermedad parece estar correlacionado con un mal resultado en los perros Pastor australiano con epilepsia idiopática.¹³² Además, según evidencia reciente, la densidad de las crisis es un factor de riesgo fundamental; los perros que experimentan crisis agrupadas, y en particular los machos, en general responden mal a los fármacos antiepilépticos.⁸⁴

En las personas epilépticas, existe una fuerte correlación entre una alta frecuencia de crisis previa al tratamiento con fármacos antiepilépticos y la escasa respuesta a la terapia.^{16,34,59} Históricamente, esto se ha atribuido a la activación inducida ("kindling"), que hace que la actividad convulsiva conduzca a la intensificación de las crisis subsiguientes.¹¹⁷ Sin embargo, hay poca evidencia clínica de que la activación inducida desempeñe un papel en los perros⁵⁴ o los seres humanos¹¹¹ con crisis recurrentes. En medicina humana, se ha propuesto una patogénesis multifactorial.^{14,52} Recientes datos epidemiológicos sugieren que existen diferencias en la severidad intrínseca de la epilepsia entre los individuos y estas diferencias influyen en la respuesta del paciente a la medicación y el resultado a largo plazo. Más aún, se ha sugerido que las crisis epilépticas alteran la farmacodinámica y la farmacocinética de los antiepilépticos.⁹⁹ En perros, se han descrito diferencias en la gravedad de la epilepsia relacionadas con la raza; por ejemplo, se ha comunicado un curso clínico moderado a severo en los perros Pastor australiano,¹³² Border collie,^{49,84} Spinone italiano,²⁴ Pastor alemán y Bull terrier de Staffordshire,⁸⁴ mientras que una forma menos severa de la enfermedad se ha reportado en una cohorte diferente de Collie (principalmente, de pelo corto),⁷⁷ Labrador retriever⁷ y Pastor belga.⁴⁵ En consecuencia, la genética podría afectar el éxito del tratamiento y explicar por qué algunas razas están más predispuestas a la epilepsia farmacorresistente.^{3,77}

Elección del fármaco antiepiléptico

No existen pautas basadas en evidencia con respecto a la elección de los fármacos antiepilépticos en perros. Al seleccionar un medicamento para el tratamiento de la epilepsia canina deben tomarse en cuenta varios factores: factores específicos del fármaco (por ej., aspectos regulatorios, seguridad, tolerabilidad, efectos adversos, interacciones medicamentosas, frecuencia de administración), factores relacionados con el perro (por ej., tipo, frecuencia y etiología de las crisis y patologías subyacentes, tales como problemas renales, hepáticos o gastrointestinales) y factores relacionados con el dueño (por ej., estilo de vida, recursos financieros).²³ Sin embargo, la elección del antiepiléptico a menudo se determina caso por caso.

Hasta hace poco, las principales opciones terapéuticas para los perros con epilepsia eran el fenobarbital y el bromuro de potasio debido a su historia de larga data, su amplia disponibilidad y su bajo costo. Si bien ambos siguen siendo ampliamente utilizados en la práctica veterinaria, varios fármacos antiepilépticos nuevos, aprobados para ser usados en seres humanos, también son empleados para el manejo de la epilepsia idiopática canina, principalmente como tratamiento complementario. Por otra parte, desde principios de 2013, en la mayoría de los países europeos se ha introducido la imepitoina para el manejo de las crisis epilépticas generalizadas recurrentes individuales en perros con epilepsia idiopática.

Varios antiepilépticos de la vieja generación aprobados para su empleo en seres humanos han demostrado ser inadecuados para los perros, ya que suelen tener una vida media de eliminación demasiado corta para permitir una dosificación conveniente por parte de los propietarios. Estos fármacos incluyen la fenitoína, la carbamazepina, el ácido valproico y la etosuximida.¹¹⁹ Algunos, incluso, son tóxicos para los perros, como la lamotrigina (el metabolito es cardiotoxico)^{26,136} y la vigabatrina (asociada con neurotoxicidad y anemia hemolítica).^{113,131,138}

A partir de la década de 1990 nuevos fármacos antiepilépticos con mayor tolerabilidad, menos efectos secundarios y menos interacciones con otras drogas han sido aprobados para el tratamiento de la



epilepsia en humanos. Muchos de estos nuevos fármacos parecen ser relativamente seguros para los perros. Éstos incluyen el levetiracetam, la zonisamida, el felbamato, el topiramato, la gabapentina y la pregabalina. La lacosamida⁶⁸ y la rufinamida¹³⁷ han sido objeto de estudios farmacocinéticos que apoyan su potencial uso en los perros, pero no han sido evaluadas en el ámbito clínico. Aunque los medicamentos más nuevos han ganado una gran popularidad en el tratamiento de la epilepsia canina, los datos científicos sobre su seguridad y eficacia son muy limitados y su costo a menudo es prohibitivo.

Fenobarbital

Eficacia

El fenobarbital es el antiepiléptico que tiene la historia más larga de empleo crónico en medicina veterinaria. Después de décadas de uso, en 2009 fue aprobado para la prevención de las crisis causadas por la epilepsia generalizada en perros. El fenobarbital tiene un perfil farmacocinético favorable y es relativamente seguro.^{2,87,97} Parece ser eficaz para disminuir la frecuencia de crisis aproximadamente en el 60-93% de los perros con epilepsia idiopática cuando las concentraciones plasmáticas se mantienen dentro del rango terapéutico de 25-35 mg/L.^{10,31,74,105} Según Charalambous y colaboradores (2014),¹⁷ existe buena evidencia general para recomendar el uso del fenobarbital como monoterapia en perros con epilepsia idiopática. Por otra parte, un ensayo clínico aleatorizado demostró que el fenobarbital tuvo mayor eficacia que el bromuro como antiepiléptico de primera línea en perros, dado que las crisis fueron eliminadas en el 85% de los perros que recibieron fenobarbital versus el 52% de los perros que recibieron bromuro.¹⁰ Este estudio comprobó que el fenobarbital como monoterapia tiene una eficacia superior, pues ofrece un mejor control de las crisis y ejerce menos efectos secundarios que el bromuro.

Farmacocinética

El fenobarbital se absorbe rápidamente (en 2 horas) después de la administración oral en perros y se ha informado que su biodisponibilidad se aproxima al 90%.^{2,87} Las concentraciones séricas máximas se

alcanzan 4-8 horas después de la administración oral en perros.^{2,97} Se ha reportado que la vida media de eliminación inicial en perros oscila entre 37 y 73 horas después de una dosificación oral múltiple.⁹⁶ Su afinidad por las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 45% en perros.³⁶ Atraviesa la placenta y puede ser teratogénico.

El fenobarbital es metabolizado principalmente por las enzimas microsomales hepáticas y cerca del 25% se excreta sin cambios en la orina. Sin embargo, hay una variabilidad individual en la absorción, la excreción y la vida media de eliminación de esta droga.^{2,87,97} En los perros, el fenobarbital es un potente inductor de la actividad enzimática del citocromo P450 en el hígado,⁴⁸ lo aumenta significativamente la producción hepática de especies reactivas de oxígeno y el consiguiente riesgo de daño hepático.¹⁰⁷ Por lo tanto, está contraindicado en perros con disfunción hepática. La inducción de la actividad del citocromo P450 en el hígado puede conducir a la autoinducción o depuración acelerada de sí mismo en el tiempo, también conocida como tolerancia metabólica, así como también la de compuestos endógenos (tales como hormonas tiroideas).^{40,48} Como resultado de la administración crónica en perros, la depuración corporal total de fenobarbital aumenta y la vida media de eliminación disminuye progresivamente y se estabiliza entre 30-45 días después del comienzo de la terapia.⁹⁷ Esto puede llevar a la reducción de las concentraciones séricas de fenobarbital y el fracaso terapéutico; por lo tanto, el control de las concentraciones séricas de este fármaco es muy importante para la modulación de la dosis a lo largo del tiempo.

Una forma parenteral de fenobarbital está disponible para administración IM o IV. En varios países, se dispone de diferentes formulaciones de fenobarbital; no obstante, hay que destacar que aquellas para administración IM no pueden utilizarse por vía IV, y viceversa. La administración parenteral de fenobarbital es útil como terapia de mantenimiento en pacientes hospitalizados que no pueden tomar medicación oral. La farmacocinética del fenobarbital dado por vía IM no se ha investigado en perros; sin embargo, los estudios con humanos han demostrado que la absorción es similar después de la administración IM y la admi-

nistración oral.¹³⁵ La vida media de eliminación en perros después de una sola dosis IV es aproximadamente de 93 horas.⁸⁷

Interacciones farmacocinéticas

En los perros, el tratamiento crónico con fenobarbital puede afectar la disponibilidad de otros medicamentos administrados conjuntamente, que son metabolizados por subfamilias del citocromo P450 y/o que se unen a las proteínas plasmáticas.⁴⁸ El fenobarbital puede alterar la farmacocinética y, como consecuencia de ello, podría disminuir el efecto terapéutico de otros fármacos antiepilépticos (levetiracetam, zonisamida y benzodiazepinas), así como también de corticosteroides, ciclosporina, metronidazol, voriconazol, digoxina, digitoxina, fenilbutazona y algunos anestésicos (por ej., tiopental).^{23,33,72,82,130} Dado que el diazepam se usa como medicina de primera línea en situaciones de emergencia (por ej., el estado epiléptico), en la práctica, debe aconsejarse duplicar la dosis IV o rectal de diazepam en los perros tratados crónicamente con fenobarbital.¹³⁰ Asimismo, la administración concomitante de medicamentos que inhiben las enzimas microsomales hepáticas del citocromo P450, tales como cimetidina, omeprazol, lansoprazol, cloranfenicol, trimetoprima, fluoroquinolonas, tetraciclinas, ketoconazol, fluconazol, itraconazol, fluoxetina, felbamato y topiramato, puede inhibir el metabolismo y aumentar la concentración sérica del fenobarbital, lo que puede resultar en toxicidad.¹⁰

Efectos adversos comunes

La mayoría de los efectos adversos del fenobarbital dependen de la dosis, ocurren poco después de iniciar el tratamiento o aumentar la dosis y generalmente desaparecen o disminuyen en las semanas subsiguientes debido al desarrollo de la tolerancia farmacocinética y farmacodinámica (tabla 1).^{35,121} Estos efectos adversos incluyen sedación, ataxia, polifagia, polidipsia y poliuria. Para obtener mayor detalles sobre los efectos adversos del fenobarbital, el lector debería consultar otros textos.^{23,32,91}

Efectos adversos idiosincrásicos

En los perros, estos efectos ocurren con poca frecuencia e incluyen hepatotoxicidad,^{13,22,39,75} anomalías hematológicas



Tabla 1. Efectos adversos más comunes en perros tratados con fenobarbital, imepitoína y bromuro de potasio[‡]

Antiepiléptico	Efectos adversos en perros
Fenobarbital	Sedación Ataxia Polifagia Polidipsia/poliuria Hepatotoxicidad Alteraciones hematológicas Dermatitis necrótica superficial Riesgo potencial de pancreatitis Discinesia y ansiedad Hipoalbuminemia
Imepitoína	Polifagia (a menudo transitoria) Hiperactividad, apatía, poliuria, polidipsia, sialorrea, somnolencia, vómitos, ataxia, apatía, diarrea, prolapso de membrana nictitante, disminución de la vista y sensibilidad al sonido
Bromuro de potasio	Sedación Ataxia y debilidad de miembros pélvicos Polidipsia/poliuria Polifagia Náuseas, vómitos y/o diarrea Cambios conductuales (agresividad, irritabilidad, hiperactividad) Megaesófago Tos persistente Aumento del riesgo de pancreatitis

[‡] Los efectos adversos raramente reportados o idiosincrásicos se indican en color gris.

(anemia, trombocitopenia y/o neutropenia),^{51,56} dermatitis necrótica superficial,⁹⁶ potencial riesgo de pancreatitis,^{38,46} discinesia,⁵⁸ ansiedad⁵⁸ e hipoalbuminemia⁴¹ (véase la **tabla 1**). La mayoría de estas reacciones idiosincrásicas pueden revertirse con la interrupción del fenobarbital. Para obtener más detalles sobre los efectos adversos idiosincrásicos del fenobarbital, el lector debería consultar otros textos.^{23,32,91}

Cambios en los parámetros de laboratorio

Los cambios en los parámetros de laboratorio de los perros, que se relacionan con la administración crónica de fenobarbital, incluyen un aumento de la actividad sérica de las enzimas hepáticas^{39,41,75} y las concentraciones de colesterol y triglicéridos.⁴¹ También pueden ocurrir alteraciones en los resultados de algunas pruebas de la función endocrina (función tiroidea y

adrenal, eje pituitario-adrenal).^{21,41,128} Para obtener más detalles sobre estos cambios en los parámetros de laboratorio, el lector debería consultar otros textos.^{23,32,91}

Dosis y seguimiento (fig. 1)

En los perros, se recomienda empezar con una dosis oral de fenobarbital de 2,5-3 mg/kg 2 veces al día. Posteriormente, la dosificación oral se adapta a cada paciente individual en función del control de las crisis, los efectos adversos y el control de la concentración sérica.

Debido a la considerable variabilidad de la farmacocinética del fenobarbital entre individuos, la concentración sérica debería medirse 14 días después del inicio de la terapia (concentración basal para futuros ajustes) o un cambio en la dosis. Para evaluar el efecto de la tolerancia metabólica, puede efectuarse una segunda medición de la concentración sérica de fenobarbital

6 semanas después de haber comenzado el tratamiento. Las recomendaciones sobre el momento óptimo de recolección de la muestra de sangre para el seguimiento de la concentración sérica de fenobarbital en perros varían entre los estudios.²³ En general, las concentraciones séricas pueden controlarse en cualquier momento del ciclo de dosificación, ya que el cambio en las concentraciones de fenobarbital durante un intervalo de dosificación diario no es terapéuticamente relevante una vez que se ha alcanzado el estado estable.^{62,70} Sin embargo, en perros que recibieron dosis de 5 mg/kg o mayores 2 veces al día, las concentraciones mínimas fueron significativamente menores que las concentraciones no mínimas, por lo que se recomendó realizar un seguimiento de la concentración sérica de fenobarbital en el mismo momento posdosificación del fármaco con el fin de permitir una comparación exacta de los resultados.⁷⁰



Fig. 1

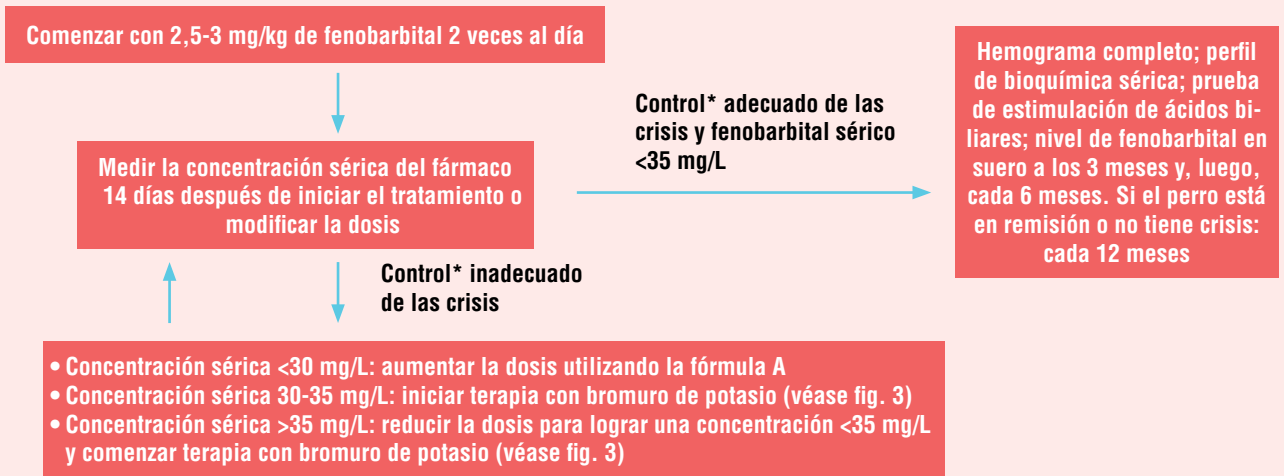


Figura 1. Diagrama de flujo para la toma de decisiones durante el manejo de las crisis con fenobarbital en un perro sin otras afecciones. Los autores aconsejan añadir bromuro de potasio, si el control de las crisis es inadecuado después de un uso óptimo de fenobarbital (véase fig. 3): en los perros con epilepsia idiopática que experimentan crisis epilépticas generalizadas simples recurrentes, los perros que experimentan crisis agrupadas o estado epiléptico y los perros con otros tipos de epilepsia.

* Criterios de control (in)adecuado de las crisis con respecto a la eficacia y la tolerabilidad (véase Propuesta de consenso del IVETF: resultados de las intervenciones terapéuticas en caninos y felinos con epilepsia).⁹⁴: 1. Tratamiento eficaz: a) logro de un éxito completo del tratamiento (es decir, ausencia de crisis o extensión del intervalo interictal a 3 veces el intervalo más largo entre crisis previo al tratamiento y durante un mínimo de 3 meses [idealmente >1 año]); b) logro de un éxito parcial del tratamiento (es decir, una reducción en la frecuencia de las crisis, incluida información sobre su incidencia [por lo general, una reducción $\geq 50\%$ define a un individuo que responde a la droga], una reducción en la severidad de las crisis o una reducción en la frecuencia de las crisis agrupadas y/o el estado epiléptico). 2. Tratamiento no tolerado (es decir, hay aparición de efectos adversos graves, que obligan a interrumpir la administración del fármaco antiepiléptico).

Otro estudio recomendó supervisar la concentración sérica de fenobarbital en una muestra tomada durante el período de concentración mínima, ya que se identificó una diferencia significativa entre las concentraciones máxima y mínima de fenobarbital en perros individuales.¹⁰ El rango terapéutico de fenobarbital en suero es de 15-40 mg/L en los perros. Sin embargo, la opinión de los autores es que la mayoría de los pacientes caninos requieren una concentración sérica de fenobarbital de 25-30 mg/L para un control óptimo de las crisis. Las concentraciones séricas superiores a 35 mg/L se asocian con un mayor riesgo de hepatotoxicidad y deberían evitarse.^{22,75} Si el control de las crisis es insuficiente, las concentraciones séricas de fenobarbital deben utilizarse como guía para aumentar la dosis de la droga.

Los ajustes de la dosis pueden calcularse de acuerdo con la siguiente fórmula:

Fórmula A:

Nueva dosis diaria total de fenobarbital en mg = (concentración deseada de fenobarbital en suero / concentración real de fenobarbital en suero) x dosis diaria total actual de fenobarbital en mg

Un perro con un control adecuado de las crisis, pero con una concentración sérica de fenobarbital por debajo del rango terapéutico informado, no requiere un cambio de la dosis, ya que tal concentración sérica puede ser suficiente para ese individuo. Generalmente, la concentración sérica deseada del fármaco antiepiléptico para pacientes individuales debe ser la concen-

tración más baja posible asociada con una reducción >50% de la frecuencia de las crisis o la eliminación de éstas y la ausencia de efectos adversos intolerables.²³

En los animales con crisis agrupadas, estado epiléptico o una alta frecuencia de crisis, puede administrarse una dosis de carga de fenobarbital de 15-20 mg/kg IV, IM u oral, dividida en múltiples dosis de 3,5 mg/kg, en el transcurso de 24-48 horas, para obtener rápidamente una concentración terapéutica cerebral y luego mantenerla.¹⁰ La concentración sérica de fenobarbital puede medirse 1-3 días después de la dosis de carga. Algunos autores administran una dosis de carga de 10-12 mg/kg IV tan pronto como sea posible (en 40-60 minutos) y continúan con otros dos bolos de 4-6 mg/kg a intervalos de 20 minutos.



El hemograma completo, el perfil de bioquímica sérica (incluida la medición de los niveles de colesterol y triglicéridos) y la prueba de estimulación de ácidos biliares deben realizarse antes de comenzar el tratamiento con fenobarbital, 3 meses después del inicio y, seguidamente, cada 6 meses. Cuando se logra un control adecuado de las crisis, la concentración sérica de fenobarbital debe controlarse cada 6 meses. Si el perro está en remisión o no tiene crisis, se aconseja un control periódico cada 12 meses.

Imepitoína

Eficacia

La imepitoína fue desarrollada inicialmente como un nuevo fármaco antiepiléptico para los seres humanos, pero su perfil farmacocinético más favorable en los perros que en los seres humanos condujo a la decisión de desarrollarla para el tratamiento de la epilepsia idiopática canina.¹⁰² Sobre la base de ensayos controlados y aleatorizados que demostraron su eficacia antiepiléptica, alta tolerabilidad y seguridad en perros epilépticos, la droga fue aprobada para esta indicación en Europa, en 2013.^{64,98,122} Se ha recomendado el uso de imepitoína en perros con epilepsia idiopática que experimentan crisis epilépticas generalizadas simples recurrentes. Sin embargo, su eficacia no ha sido demostrada en perros con crisis agrupadas o estado epiléptico.³⁰ Un reciente estudio controlado y aleatorizado¹²² comparó la eficacia de la imepitoína con la del fenobarbital en 226 perros con propietarios y comprobó que la administración de imepitoína 2 veces al día en dosis crecientes de 10, 20 o 30 mg/kg permitió manejar con éxito a la mayoría de los perros con epilepsia idiopática, sin diferencias notorias en relación con la eficacia del fenobarbital. La frecuencia de los eventos adversos (por ej., sedación, polidipsia, polifagia) fue significativamente mayor en el grupo que recibía fenobarbital.¹²² En un estudio realizado por Rieck y colaboradores (2006),⁹⁸ los perros con epilepsia crónica que no respondían al fenobarbital o la primidona recibieron imepitoína (en su formulación inicial) o bromuro de potasio como adyuvantes y la frecuencia de las crisis mejoró en un grado similar en ambos grupos.

Según Charalambous y colaboradores (2014),¹⁷ existe buena evidencia para recomendar el uso de imepitoína como monoterapia en perros con crisis epilépticas generalizadas simples recurrentes, pero no hay evidencia suficiente para utilizarla como fármaco antiepiléptico adyuvante. En la actualidad, faltan datos científicos y pautas basadas en evidencia sobre cuál fármaco antiepiléptico puede combinarse mejor con la imepitoína, y es necesario investigar más. No obstante, en este momento, los autores recomiendan el uso del fenobarbital como fármaco antiepiléptico adyuvante en los perros que recibieron la dosis máxima de imepitoína y experimentan un control deficiente de las crisis. En caso de emplear terapia combinada con imepitoína y fenobarbital, los autores aconsejan discontinuar lentamente la imepitoína a lo largo de varios meses, si se logra un control aceptable de las crisis con fenobarbital, y/o reducir la dosis de imepitoína, si se producen efectos adversos (por ej., sedación) (fig. 2).

Farmacocinética

En perros Beagle sanos, se observaron niveles plasmáticos altos de imepitoína 30 minutos después de la administración oral de una dosis de 30 mg/kg, pero los niveles plasmáticos máximos se alcanzaron solamente al cabo de 2-3 horas, después de un tiempo prolongado de absorción.¹⁰¹ La vida media de eliminación fue corta: aproximadamente 1,5-2 horas. Sin embargo, en otro estudio con perros Beagle, la vida media fue más larga (~6 horas) después de dosis de imepitoína más altas y, durante el tratamiento crónico con 2 dosis diarias, los niveles plasmáticos de la droga fueron elevados.⁶⁴ Asimismo, hay que tener en cuenta que los perros Beagle eliminan los fármacos antiepilépticos más rápidamente que los perros de otras razas.¹²² A pesar de la corta vida media en los perros Beagle sanos, este perfil farmacocinético se ha descrito como adecuado para mantener concentraciones terapéuticamente activas con 2 dosis diarias en caninos.^{64,122} La imepitoína se metaboliza extensamente en el hígado antes de su eliminación. En los perros, se excreta sobre todo por vía fecal, en lugar de por vía urinaria. Es probable que ni una insuficiencia renal ni una reducción de la función hepática influyan en gran medida en la farmacocinética de la imepitoína.¹²²

Interacciones farmacocinéticas y reacciones adversas

No hay ninguna información sobre las interacciones farmacocinéticas entre la imepitoína y otros medicamentos. Aunque la imepitoína es un agonista parcial de baja afinidad por el sitio de unión de las benzodiazepinas del receptor GABAA, esto no ha impedido la actividad farmacológica de los agonistas completos de las benzodiazepinas, tales como el diazepam, en el ámbito clínico (por ej., en perros con estado epiléptico).¹²² En consecuencia, dado a que la afinidad del diazepam por el receptor GABAA es mucho mayor que la afinidad de la imepitoína, debería tenerse cuidado en el contexto de una emergencia.¹²² Por lo tanto, los perros con epilepsia idiopática tratados con imepitoína que presentan estado epiléptico podrían requerir, además del diazepam, un fármaco antiepiléptico adicional por vía parenteral (por ej., fenobarbital, levetiracetam).

En perros que recibieron 2 dosis diarias de 10-30 mg/kg de imepitoína en su formulación inicial se han reportado reacciones adversas leves y comúnmente transitorias (véase la tabla 1), que incluyeron polifagia al inicio del tratamiento, hiperactividad, poliuria, polidipsia, somnolencia, hipersalivación, vómitos, ataxia, letargia, diarrea, prolapso de membranas nictitantes, disminución de la visión y sensibilidad al sonido.^{64,98}

Como parte del desarrollo de la imepitoína para el tratamiento de la epilepsia canina se llevó a cabo un estudio con el objetivo de evaluar la seguridad en perros.⁹⁶ En condiciones de laboratorio, perros Beagle sanos fueron expuestos a altas dosis de imepitoína (hasta 150 mg/kg cada 12 horas) durante 6 meses. Los signos clínicos de toxicidad fueron leves y poco frecuentes y, en su mayoría, estuvieron relacionados con el sistema nervioso central (depresión, ataxia transitoria) y el gastrointestinal (vómitos, pérdida de peso, salivación). Estos signos clínicos no fueron riesgosos para los pacientes y, en general, se resolvieron en 24 horas con la administración de tratamiento sintomático. Estos datos indican que la imepitoína es un fármaco antiepiléptico seguro y bien tolerado en los perros tratados 2 veces al día, incluso si las dosis son altas.⁹⁶ Sin embargo, la seguridad de la imepitoína no ha sido evaluada en perros que pesan menos



Fig. 2

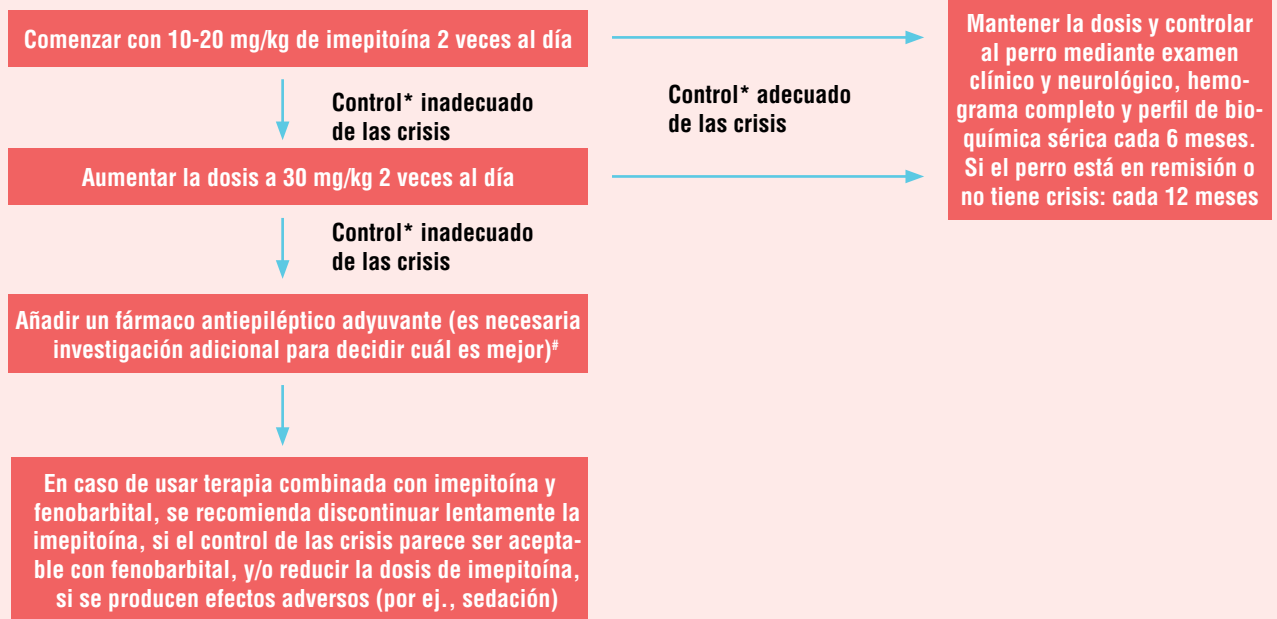


Figura 2. Diagrama de flujo para la toma de decisiones durante el manejo de las crisis con imepitoína en un perro sin otras afecciones. Los autores aconsejan empezar con imepitoína en perros con epilepsia idiopática que experimentan crisis epilépticas agrupadas o estado epiléptico.

* Criterios de control (in)adecuado de las crisis con respecto a la eficacia y la tolerabilidad (véase Propuesta de consenso del IVETF: resultados de las intervenciones terapéuticas en caninos y felinos con epilepsia).⁹⁴: 1. Tratamiento eficaz: a) logro de un éxito completo del tratamiento (es decir, ausencia de crisis o extensión del intervalo interictal a 3 veces el intervalo más largo entre crisis previo al tratamiento y durante un mínimo de 3 meses [idealmente >1 año]); b) logro de un éxito parcial del tratamiento (es decir, una reducción en la frecuencia de las crisis, incluidas información sobre su incidencia [por lo general, una reducción $\geq 50\%$ define a un individuo que responde a la droga], una reducción en la severidad de las crisis o una reducción en la frecuencia de las crisis agrupadas y/o el estado epiléptico). 2. Tratamiento no tolerado (es decir, hay aparición de efectos adversos graves, que obligan a interrumpir la administración del fármaco antiepiléptico).

En la actualidad, no hay datos disponibles respecto a qué fármaco antiepiléptico debe añadirse a la imepitoína, en caso de un control insuficiente de las crisis. En este momento, los autores recomiendan el uso de fenobarbital como fármaco antiepiléptico adyuvante en perros que recibieron la dosis máxima de imepitoína y experimentan un escaso control de las crisis.

de 5 kg o perros con problemas de salud, tales como enfermedades renales, hepáticas, cardíacas, gastrointestinales u otras. Hasta el momento no se han observado reacciones idiosincrásicas. La imepitoína no parece inducir la actividad de las enzimas hepáticas rutinariamente medidas.⁹⁶ En comparación con las benzodiazepinas tradicionales, como el diazepam, que actúan como agonistas completos en el sitio de unión de las benzodiazepinas del receptor GABAA, los agonistas parciales, como la imepitoína, ejercen menos efectos

adversos sedativos y no se asocian con tolerancia y dependencia durante la administración por largo plazo en modelos animales.¹²² En perros epilépticos, tampoco se desarrolló tolerancia ni se observaron signos de abstinencia después de haber interrumpido el tratamiento.⁶⁴

Dosis y seguimiento (fig. 2)

El rango de dosis oral de imepitoína es de 10-30 mg/kg 2 veces por día. Se recomienda empezar con una dosis oral de 10-20 mg/kg 2 veces por día. Si el control

de las crisis no es satisfactorio después de al menos 1 semana de tratamiento con esta dosis y la medicación es bien tolerada, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 30 mg/kg 2 veces por día. Se desconoce el rango de referencia de las concentraciones plasmáticas o séricas de imepitoína y no hay recomendaciones del laboratorio que la comercializa con respecto al control terapéutico. Algunos estudios sobre la farmacocinética de la imepitoína en perros sugieren que sus concentraciones plasmáticas varían entre



individuos y según el momento de muestreo. Sin embargo, no han identificado ninguna correlación entre la concentración plasmática de imepitoína y la reducción de la frecuencia de las crisis;⁶⁴ por esta razón y por su amplio índice terapéutico, no es necesario un control de la concentración sérica de imepitoína.

Los autores recomiendan realizar un hemograma completo y un perfil de bioquímica sérica antes de iniciar el tratamiento con imepitoína y, seguidamente, cada 6 meses. Si el perro está en remisión o no tiene crisis, se aconseja un control periódico cada 12 meses.

Bromuro

Eficacia

El bromuro se administra generalmente como sal de potasio. La sal sódica contiene más bromuro por gramo de compuesto; por lo tanto, la dosis debe ser aproximadamente un 15% inferior a la calculada para bromuro de potasio.¹²⁴ En la mayoría de los países de la Unión Europea (UE), el bromuro de potasio ha sido aprobado sólo para tratamiento complementario en perros con epilepsia resistente a los medicamentos antiepilépticos de primera línea. El fenobarbital y el bromuro de potasio tienen un efecto sinérgico, de manera que el agregado del segundo mejora el control de las crisis en los perros epilépticos deficientemente tratados con fenobarbital solo.^{46,93,126} Un estudio reciente mostró que el bromuro de potasio fue menos eficaz y tolerable que el fenobarbital como fármaco de primera línea.¹⁰ Según Charalambous y colaboradores (2014),¹⁷ el nivel de evidencia para recomendar el uso del bromuro de potasio como monoterapia es bueno, pero no lo es tanto para aconsejar su empleo como antiepiléptico adyuvante.

Farmacocinética

La biodisponibilidad del bromuro después de la administración oral en perros normales es aproximadamente del 46%. La vida media de eliminación es larga y varía entre 25 y 46 días en caninos; por lo tanto, pueden pasar varios meses (≈3 meses) después del inicio el tratamiento con dosis de mantenimiento, antes de lograr una concentración estable.^{46,67,90,125} El bromuro de potasio no tiene afinidad por las proteínas

plasmáticas y puede difundir libremente a través de las membranas celulares. No es metabolizado en el hígado, por lo que resulta una buena alternativa para los perros con disfunción hepática. Se excreta sin cambios en la orina y se reabsorbe en los túbulos, compitiendo con el cloruro; por lo tanto, los factores dietéticos que afectan los niveles de cloruro pueden alterar las concentraciones séricas de bromuro de potasio.¹²³ Las altas concentraciones dietéticas de cloruro aumentan la excreción y acortan la vida media del bromuro de potasio, mientras que las bajas concentraciones dietéticas de cloruro tienen el efecto opuesto. Los perros medicados con bromuro de potasio deberían mantener una dieta (y una ingesta de cloruro) constante para evitar las fluctuaciones de la concentración sérica del fármaco, lo que podría resultar en fracaso terapéutico o toxicidad. Si es necesario hacer cambios en la dieta, éstos deberían ser graduales (en el transcurso de al menos 5 días). Una vez introducidas las modificaciones, debería controlarse la concentración sérica de bromuro de potasio, especialmente si el perro parece sedado o tiene crisis inesperadas. En el perfil de bioquímica, la concentración sérica de cloruro suele estar falsamente elevada ("seudohipercloremia"), dado que los ensayos no pueden distinguir entre los iones cloruro y bromuro.¹²³

Interacciones farmacocinéticas y reacciones adversas

Las interacciones farmacocinéticas del bromuro de potasio son limitadas, ya que este fármaco no se metaboliza ni tiene afinidad por las proteínas. Las principales interacciones se asocian con alteraciones de su excreción renal. Como ya se mencionó, la tasa de eliminación del bromuro de potasio varía proporcional e inversamente a la ingesta de cloruro. Los diuréticos del asa, como la furosemida, pueden aumentar la eliminación de bromuro de potasio, al bloquear su reabsorción a través de los canales tubulares renales de cloruro. La administración de bromuro de potasio debería evitarse en los perros con disfunción renal para prevenir la toxicidad secundaria a la eliminación renal reducida.⁶⁰

En los perros, los efectos adversos comunes del bromuro de potasio dependen de la dosis e incluyen sedación, ataxia y

debilidad de los miembros pélvicos, poliuria, polifagia y aumento de peso (véase la **tabla 1**).^{4,25,46,124} Estos efectos se producen en las semanas iniciales de tratamiento y pueden ser magnificados por la administración concurrente de fenobarbital. Estos efectos adversos desaparecen (parcial o totalmente) una vez que la concentración de bromuro de potasio alcanza el estado estable.¹²⁵ La irritación gastrointestinal y los signos clínicos pueden prevenirse o minimizarse mediante la administración del bromuro con alimentos y dividiendo la dosis diaria en 2 o más tomas.⁴

Las reacciones idiosincrásicas son poco frecuentes en los perros y comprenden cambios conductuales (agresividad, irritabilidad, hiperactividad), tos persistente, riesgo aumentado de pancreatitis y megaesófago (véase la **tabla 1**).^{4,46,67,106} El bromuro de potasio puede causar problemas en la piel (bromodermia) en humanos,¹⁰⁶ pero no existen informes sobre su presentación en perros. Para obtener más detalles sobre los efectos adversos del bromuro, el lector debería consultar otros textos.^{23,32,91}

Dosis y seguimiento (fig. 3)

Se recomienda comenzar con una dosis oral de 15 mg/kg 2 veces al día, cuando el bromuro de potasio se utiliza como droga complementaria, y con una dosis oral de 20 mg/kg 2 veces por día, cuando se lo emplea como monoterapia. Debido a su larga vida media de eliminación, puede administrarse 1 vez al día (preferiblemente por la noche); sin embargo, la dosificación 2 veces al día, así como también la administración junto con alimentos, pueden ayudar a prevenir la irritación de la mucosa gastrointestinal.¹²³ También se recomienda la dosificación 2 veces por día si el paciente manifiesta sedación excesiva. Los rangos terapéuticos informados son aproximadamente de 1000-2000 mg/L cuando se administra junto con fenobarbital y 2000-3000 mg/L cuando se administra solo.¹²⁶ El bromuro tiene una larga vida media y, en consecuencia, pueden pasar varios meses (≈3 meses) antes que la concentración sérica alcance el estado estable. Debido a esta larga vida media, no es importante el momento de toma de las muestras de sangre luego de la administración oral.¹²³

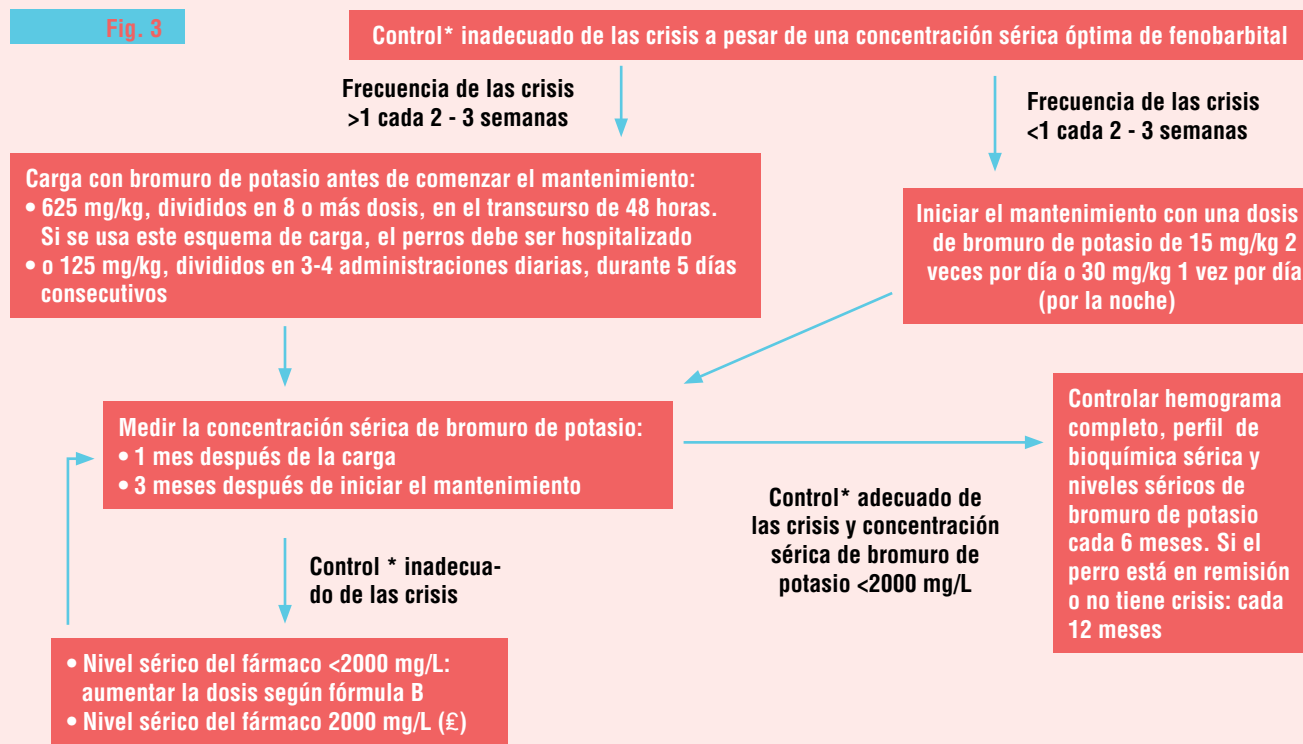


Figura 3. Diagrama de flujo para la toma de decisiones durante el manejo de las crisis con bromuro de potasio, en un perro sin otras afecciones.

* Criterios de control (in)adecuado de las crisis con respecto a la eficacia y la tolerabilidad (véase Propuesta de consenso del IVETF: resultados de las intervenciones terapéuticas en caninos y felinos con epilepsia).⁹⁴: 1. Tratamiento eficaz: a) logro de un éxito completo del tratamiento (es decir, ausencia de crisis o extensión del intervalo interictal a 3 veces el intervalo más largo entre crisis previo al tratamiento y durante un mínimo de 3 meses [idealmente >1 año]); b) logro de un éxito parcial del tratamiento (es decir, una reducción en la frecuencia de las crisis, incluidas información sobre su incidencia [por lo general, una reducción $\geq 50\%$ define a un individuo que responde a la droga], una reducción en la severidad de las crisis o una reducción en la frecuencia de las crisis agrupadas y/o el estado epiléptico). 2. Tratamiento no tolerado (es decir, hay aparición de efectos adversos graves, que obligan a interrumpir la administración del fármaco antiepiléptico).

Deben realizarse un hemograma completo y un perfil de bioquímica (incluida la medición de los niveles de colesterol y triglicéridos) antes de comenzar el tratamiento con bromuro de potasio y, seguidamente, cada 6 meses. La concentración sérica del fármaco debe controlarse 3 meses después de iniciar el tratamiento (o cambiar la dosis) y, una vez logrado un adecuado control de las crisis, cada 6 meses. Si el perro está en remisión o no tiene crisis, se aconseja un control periódico cada 12 meses.

El uso de una dosis de carga es recomendable para alcanzar más velozmente

concentraciones terapéuticas estables (por ej., en perros con crisis frecuentes o severas, o cuando debe interrumpirse con rapidez el fenobarbital debido a sus efectos adversos potencialmente mortales). Se han reportado diferentes protocolos. Puede administrarse una dosis de carga oral de 625 mg/kg, divididos en 8 o más dosis, en el transcurso de 48 horas. Una carga más gradual puede lograrse con una dosis de 125 mg/kg, divididos en 3-4 administraciones diarias, durante 5 días consecutivos. Es aconsejable el contacto telefónico diario entre el veterinario y el

dueño del animal. La dosis de carga puede asociarse con efectos adversos (por ej., náuseas, vómitos, diarrea, sedación, ataxia y debilidad de los miembros pélvicos, polidipsia, poliuria y polifagia) y, si se realiza en el transcurso de 48 horas, el perro debería ser hospitalizado.^{7,85} Cuando se producen efectos adversos graves, la carga debería detenerse. Hay que tener en cuenta que los perros que reciben bromuro de potasio como antiepiléptico adyuvante del fenobarbital pueden ser más propensos a sufrir efectos adversos. En estos casos, puede ser necesario dismi-



nuir un 25% la dosis de fenobarbital. La concentración sérica de bromuro de potasio debería controlarse 1 mes después de la administración de la dosis de carga.

Los aumentos de la dosis pueden calcularse de acuerdo con las siguientes fórmulas:

Fórmula B:

Para tratamiento concomitante con fenobarbital y bromuro de potasio, la nueva dosis de mantenimiento puede calcularse como sigue:

$(2000 \text{ mg/L} - \text{concentración sérica real de bromuro de potasio en estado estable}) \times 0,02 = \text{mg/kg/día a añadir a la dosis existente}$

Fórmula C:

En caso de monoterapia con bromuro de potasio, la nueva dosis de mantenimiento puede calcularse como sigue:

$(2500 \text{ mg/L} - \text{concentración sérica real de bromuro de potasio en estado estable}) \times 0,02 = \text{mg/kg/día a añadir a la dosis existente}$

Sólo el fenobarbital y la imepitoína han sido aprobados como tratamiento de primera línea de la epilepsia canina en la UE. El bromuro de potasio sólo ha sido aprobado en la mayoría de países de la UE como tratamiento complementario en los perros resistentes a los tratamientos de primera línea. Ninguno de los fármacos analizados en las siguientes secciones fue aprobado para el tratamiento de los perros epilépticos; por lo tanto, de conformidad con las leyes sobre drogas de la UE, sólo se los puede utilizar como tratamiento adyuvante si ha fracasado la monoterapia o la politerapia con los medicamentos aprobados. Por otra parte, a excepción del levetiracetam, ninguno de los fármacos antiepilépticos incluidos en las siguientes secciones han sido evaluados en ensayos controlados y aleatorizados con perros epilépticos, por lo que la evidencia de su eficacia es muy limitada.¹⁷

Levetiracetam

Hasta el momento, 3 estudios han evaluado la eficacia del levetiracetam como tratamiento adyuvante de otros fármacos antiepilépticos.^{79,114,127} En todos estos estudios, la mayoría de los perros fueron tratados con éxito con levetiracetam por vía oral como antiepiléptico complementario. La administración oral de esta droga fue evaluada en un estudio abierto, que reportó una tasa de

respuesta del 57% en perros con epilepsia resistente a los fármacos.¹²⁷ El uso del levetiracetam en perros con epilepsia resistente a los fármacos también fue evaluado por Muñana y colaboradores (2012)⁷⁹ en un reciente estudio aleatorizado y controlado con placebo. Se reportó una disminución significativa de la frecuencia de las crisis en comparación con los datos basales; no obstante, no se detectaron diferencias en la frecuencia de las crisis cuando el levetiracetam se comparó con el placebo. Debe contemplarse que la divergencia en el tamaño de los grupos y el pequeño tamaño de la muestra (debido a la alta tasa de deserción) pueden haber contribuido a este resultado. Sin embargo, la tendencia a la disminución de la frecuencia de las crisis y el aumento de la tasa de respuesta durante la administración del levetiracetam, en comparación con el placebo, justifica la evaluación en un estudio a gran escala. De acuerdo con el estudio de Charalambous y colaboradores (2014),¹⁷ hay buena evidencia para recomendar el uso del levetiracetam como antiepiléptico adyuvante. Recientemente, un estudio retrospectivo ofreció más evidencia de que el tratamiento complementario con levetiracetam es bien tolerada y suprime significativamente las crisis en los perros con epilepsia idiopática.⁸³ Los autores confirmaron que, ante el aumento de la frecuencia de las crisis, puede ser beneficioso un fármaco antiepiléptico adicional y agregaron levetiracetam como terapia de pulsos para las crisis epilépticas agrupadas.

El levetiracetam posee un perfil farmacocinético favorable en los perros cuando se utiliza como antiepiléptico adyuvante. Se absorbe de manera rápida y completa después de la administración oral, tiene poca afinidad por las proteínas, apenas se metaboliza en el hígado y se excreta principalmente sin cambios por vía renal. En pacientes humanos y caninos con creciente deterioro de la función renal, la depuración renal de levetiracetam se redujo progresivamente;⁸⁵ por lo tanto, debería considerarse la reducción de la dosis en presencia de insuficiencia renal. Dado que el levetiracetam tiene mínimo metabolismo hepático,⁸⁵ representa una opción terapéutica útil para animales con disfunción hepática conocida o sospechada. Sin embargo, su corta vida media de eliminación de 3-6 horas obliga a una administración frecuente. La dosis de mantenimiento de levetiracetam reco-

mendada para perros es de 20 mg/kg por vía oral 3-4 veces por día. La misma dosis puede suministrarse parenteralmente (SC, IM, IV) cuando no es posible la administración oral.⁸⁶ Un estudio previo demostró que algunos perros desarrollan tolerancia al levetiracetam cuando éste se usa crónicamente.¹²⁷ Este fenómeno, conocido como "efecto luna de miel", también se ha documentado en perros epilépticos tratados con otros fármacos antiepilépticos, como por ejemplo, zonisamida.¹²⁹ Por lo tanto, se ha desarrollado el protocolo de terapia de pulsos (una dosis inicial de 60 mg/kg por vía oral o parenteral después que ocurre una crisis o el propietario reconoce signos preictales, seguida de dosis de 20 mg/kg 3 veces por día hasta que las crisis ya no se repitan durante un lapso de 48 horas) para el manejo de las crisis epilépticas agrupadas, cuando es necesario alcanzar rápidamente una concentración terapéutica de levetiracetam. Los resultados del estudio de Packer y colaboradores de 2015⁸³ apoyan este abordaje clínico. Sin embargo, la terapia de pulsos se ha asociado con más efectos secundarios, en comparación con la terapia de mantenimiento con levetiracetam.⁸³ Este fármaco es bien tolerado y generalmente seguro en los perros. En esta especie, muy raramente provoca efectos adversos, excepto por leve sedación, ataxia, disminución del apetito y vómitos (tabla 2).^{79,127} El levetiracetam tiene un modo de acción diferente al de otros fármacos antiepilépticos y, por lo tanto, puede ser ventajoso cuando se instaura politerapia. Se une selectivamente a una proteína presináptica (SVA2), por lo que parece modular la liberación de neurotransmisores.⁸⁶ Dado que no hay información disponible sobre el rango terapéutico en perros,⁷⁹ puede utilizarse el rango terapéutico de 12-46 µg/L, considerado como objetivo en humanos, como orientación de las concentraciones efectivas.

Ciertos estudios con personas han demostrado que la disposición del levetiracetam puede ser alterada por la administración concomitante de fármacos antiepilépticos que inducen el metabolismo del citocromo P450, tales como el fenobarbital.¹⁹ Poco tiempo atrás se comprobó que la administración concurrente de fenobarbital modificó significativamente la farmacocinética del levetiracetam en perros normales.⁷³ En consecuencia, puede ser necesario aumentar la dosis oral o acortar el intervalo



Tabla 2. Efectos adversos[‡] más comunes en perros tratados con levetiracetam, zonisamida, felbamato, topiramato, gabapentina y pregabalina

Antiepiléptico	Efectos adversos en perros
Levetiracetam	Sedación Ataxia Disminución del apetito o anorexia Vómitos Cambios de comportamiento
Zonisamida	Sedación Ataxia Vómitos Inapetencia Hepatopatía/hepatomegalia aguda Acidosis tubular renal
Felbamato	Queratoconjuntivitis seca Trombocitopenia Linfopenia y leucopenia
Topiramato	Sedación Ataxia Pérdida de peso
Gabapentina	Sedación Ataxia
Pregabalina	Sedación Ataxia Debilidad

de dosificación del levetiracetam cuando se administra de forma conjunta con fenobarbital.⁷³ La administración concurrente de fenobarbital solo o en combinación con bromuro de potasio también aumentó la depuración del levetiracetam en perros con epilepsia, en comparación con la administración concurrente de bromuro de potasio solo.⁷⁸ Por lo tanto, cuando el levetiracetam se utiliza como complemento del fenobarbital en perros, podría indicarse un aumento de la dosificación,⁷⁸ guiado preferiblemente por la medición de su concentración sérica.

Zonisamida

Hay pocos informes sobre el uso de zonisamida en perros, a pesar de que en Japón está aprobada para el tratamiento de la epilepsia canina. Un informe evaluó la eficacia de la zonisamida oral como mo-

noterapia.¹⁸ Dos estudios han evaluado la zonisamida como tratamiento complementario en perros con epilepsia resistente a los fármacos.^{28,129} Sobre la base de los resultados de estos estudios, Charalambous y colaboradores (2014) llegaron a la conclusión de que, por el momento, no hay evidencia suficiente para recomendar el uso de la zonisamida como monoterapia ni como fármaco antiepiléptico adyuvante en perros.¹⁷ Se necesitan estudios más amplios para evaluar las indicaciones de este fármaco. Sus efectos adversos en perros incluyen sedación, vómitos, ataxia y pérdida del apetito (véase la **tabla 2**).^{18,28,129} Además, en 2 perros que recibieron una monoterapia con zonisamida, se ha descrito hepatotoxicidad, que podría ser una reacción idiosincrásica a la droga (véase la **tabla 2**).^{69,104} Otro perro tratado con zonisamida sola desarrolló acidosis tubular renal

(véase la **tabla 2**).²⁰ Por lo tanto, este fármaco debería utilizarse con precaución en los perros con deterioro de la función renal o hepática. Tanto la insuficiencia renal como la insuficiencia hepática han sido descritas también en humanos que recibieron zonisamida. En la actualidad, esta droga no está disponible en todos los países y, cuando lo esté, podría ser muy cara.

La zonisamida es un anticonvulsivo sulfonamida, aprobado para su uso en seres humanos. Se desconoce su mecanismo exacto de acción; sin embargo, el bloqueo de los canales de calcio, el aumento de la liberación de GABA, la inhibición de la liberación de glutamato y la inhibición de los canales de sodio regulados por voltaje podrían contribuir a sus propiedades anticonvulsivantes.⁶¹ En los perros, la zonisamida se absorbe bien después de la administración oral, tiene una vida media de eliminación relativamente larga (~15 horas) y presenta una baja afinidad por las proteínas, de manera que su interacción con otros medicamentos es mínima. La droga se metaboliza principalmente en el hígado a través del sistema del citocromo P450, antes de ser excretada por los riñones.¹¹

En los perros, se recomienda comenzar el tratamiento con zonisamida con una dosis oral de 3-7 mg/kg 2 veces por día o 7-10 mg/kg 2 veces por día cuando se coadministran fármacos antiepilépticos inductores de las enzimas microsomales hepáticas, como el fenobarbital.^{11,28} Para medir la concentración sérica del fármaco en estado estable, debería transcurrir al menos 1 semana después del inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis. Hay que tener la precaución de evitar la hemólisis, ya que los glóbulos rojos lisados pueden elevar falsamente la concentración sérica de zonisamida. El rango terapéutico en humanos, considerado como objetivo, es de 10-40 mg/L y puede utilizarse como orientación de las concentraciones efectivas.²⁸ Un hemograma completo y un perfil de bioquímica sérica deben realizarse antes de comenzar el tratamiento con zonisamida y, seguidamente, cada 6 meses.

Felbamato

Un estudio veterinario evaluó la eficacia del felbamato como complemento del fenobarbital en 6 perros con epilepsia



focal idiopática.¹⁰⁰ Según Charalambous y colaboradores (2014),¹⁷ el estudio tuvo un riesgo de sesgo general moderado/alto. Sobre esta base, concluyeron que la evidencia actual es insuficiente para recomendar su uso como fármaco antiepiléptico adyuvante. El felbamato debería reservarse para los perros resistentes a otros fármacos antiepilépticos investigados más a fondo y más seguros en esta especie y, como tal, es una opción de cuarta o quinta línea. En un estudio clínico de Ruehlmann y colaboradores (2001),¹⁰⁰ los efectos adversos observados incluyeron queratoconjuntivitis seca y leves discrasias sanguíneas (véase la **tabla 2**).

El felbamato es un fármaco antiepiléptico dicarbamato, que fue lanzado en 1993 para el control de las convulsiones focales en seres humanos. Su mecanismo de acción es múltiple e incluye la inhibición de las corrientes intracelulares de calcio inducidas por NMDA y aumentadas por glicina,¹³⁴ el bloqueo de los canales de sodio regulados por voltaje y la inhibición de las corrientes de calcio reguladas por voltaje.¹³³

Se empezó a comercializar en 1993 como un fármaco antiepiléptico seguro, que carecía de efectos tóxicos demostrables y no requería controles de laboratorio en seres humanos. Sin embargo, antes que se cumpliera 1 año desde su lanzamiento ya era evidente que el felbamato estaba asociado con una incidencia inaceptable de efectos secundarios potencialmente mortales,¹² tales como anorexia, pérdida de peso, vómitos, dolor de cabeza e irritabilidad. También fue señalado como causa de anemia aplásica y hepatotoxicidad fatal.^{55,134}

Las interacciones farmacocinéticas entre el felbamato y otros fármacos antiepilépticos han sido bien descritas. Por ejemplo, cuando se administran juntos, el felbamato eleva los niveles séricos de fenobarbital de manera dependiente de la dosis;¹² por su parte, la gabapentina reduce notablemente la eliminación del felbamato.⁵⁰ Éste se metaboliza principalmente en el hígado,⁸⁸ por lo que no debería utilizarse en perros con enfermedad hepática preexistente. El felbamato tiene una vida media de eliminación de 5-7 horas.

En los perros, se recomienda comenzar con una dosis oral de 20 mg/kg 3 veces por día, y aumentarla a 400-600 mg/día cada 1-2 semanas.¹ La evaluación hematológica y el perfil de bioquímica (en particular, las concentraciones de enzimas hepáticas) deberían realizarse antes y durante el trata-

miento con felbamato. Esto es especialmente importante en los animales que son tratados al mismo tiempo con fenobarbital. En los humanos, los síntomas de anemia aplásica e insuficiencia hepática se ven generalmente durante los primeros 6-12 meses de tratamiento. En los perros, debería realizarse como mínimo un análisis de sangre mensual durante este período y, luego, cada 6-12 meses. Actualmente, el felbamato no está disponible en todos los países.

Topiramato

En 2013, un estudio evaluó la eficacia del topiramato como adyuvante del fenobarbital, el bromuro de potasio y el levetiracetam en 10 perros.⁵⁷ La dosis (2-10 mg/kg) se ajustó a 2-3 veces al día. Los efectos adversos más comunes fueron sedación, ataxia y pérdida de peso (véase la **tabla 2**). Según Charalambous y colaboradores (2014),¹⁷ el estudio tuvo un riesgo de sesgo general moderado/alto. Por lo tanto, la evidencia actual es insuficiente para recomendar el uso del topiramato como fármaco antiepiléptico adyuvante.¹⁷

En los seres humanos, el topiramato ha sido usado como monoterapia, así como también como fármaco antiepiléptico adyuvante en pacientes con crisis focales y generalizadas.^{29,71} Es un monosacárido con sulfamato sustituido que actúa sobre múltiples mecanismos de señalización, mejorando la actividad GABAérgica e inhibiendo los canales de sodio y calcio dependientes del voltaje, las corrientes provocadas por kainato y las isoenzimas de anhidrasa carbónica.^{118,139}

Según los datos disponibles en medicina humana, una vez absorbido, el topiramato no se metaboliza extensamente y el 70-80% de la dosis administrada se elimina sin cambios en la orina.⁶⁵ Su vida media de eliminación es de 2-4 horas. En presencia de insuficiencia renal, la depuración del topiramato se reduce, por lo que se requieren ajustes de la dosis.³⁷ En los perros, no se metaboliza ampliamente y se elimina sin cambios, sobre todo en la orina. Sin embargo, en algunos pacientes caninos, se comprobó la excreción biliar del topiramato.¹⁵ Esta droga tiene un potencial relativamente bajo de experimentar interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos.^{8,53} Los efectos adversos observados con mayor frecuencia en los seres humanos son som-

nolencia, mareos, ataxia, vértigo y trastornos del habla.¹¹⁰ No se reportaron reacciones adversas en perros Beagle sanos que recibieron dosis orales diarias de 10-150 mg/kg durante 15 días.¹¹⁶

Gabapentina

Dos estudios prospectivos evaluaron la eficacia de la gabapentina administrada por vía oral como adyuvante de otros fármacos antiepilépticos; el tamaño de la muestra total combinada fue de 28 perros.^{44,89} Según Charalambous y colaboradores (2014),¹⁷ un estudio tuvo un riesgo de sesgo general moderado/alto y el otro, un riesgo de sesgo general alto. Ninguno de los dos demostró un aumento de la probabilidad de que la mayoría de los perros fueran tratados con éxito mediante la administración oral de gabapentina. En consecuencia, la evidencia actual es insuficiente para recomendar el uso de gabapentina como fármaco antiepiléptico adyuvante.¹⁷ Si fuese utilizada, la dosificación oral recomendada para perros es de 10-20 mg/kg 3 veces por día, aunque puede ser necesaria una disminución de la dosis en los pacientes con deterioro de la función renal.⁹ La sedación y la ataxia fueron los efectos secundarios más comúnmente comunicados en caninos (véase la **tabla 2**).^{44,89}

La gabapentina ha sido aprobada en Europa y, desde 1993, por la Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA, por su sigla en inglés) de Estados Unidos para ser usada en personas en el tratamiento complementario de las crisis focales simples o con generalización secundaria, así como también para el tratamiento de la neuralgia posherpética.⁹ No está claro su mecanismo de acción exacto, pero se cree que gran parte de su efecto anticonvulsivo se debe a su afinidad por una proteína moduladora específica de los canales de calcio regulados por voltaje, que resulta en una liberación disminuida de neurotransmisores excitatorios.¹¹² En los seres humanos, la gabapentina es excretada totalmente por los riñones. En los perros, la excreción renal se produce después de una metabolización hepática parcial. La vida media de eliminación es de 3-4 horas.

Aunque la información en medicina veterinaria es limitada, las interacciones farmacocinéticas de la gabapentina son poco probables, ya que la droga tiene una insigni-



ficante afinidad por las proteínas y no induce las enzimas de la familia del citocromo P450 hepático.⁹⁵ En seres humanos, se observó que la eliminación de felbamato se redujo significativamente con la administración concurrente de gabapentina.⁵⁰ Los efectos adversos más comunes en las personas incluyen mareos, somnolencia y fatiga.⁹ Estos efectos parecen ser dependientes de la dosis y se resuelven en las primeras semanas de tratamiento. No se han identificado reacciones idiosincrásicas graves o toxicidad en órganos en seres humanos ni en animales.⁶⁰

Pregabalina

Los datos existentes sobre el uso de la pregabalina en perros son limitados. Dewey y colaboradores (2009)²⁷ evaluaron la eficacia de la pregabalina administrada por vía oral como adyuvante del fenobarbital y el bromuro de potasio en 9 perros. Según Charalambous y colaboradores (2014),¹⁷ este estudio tuvo un riesgo de sesgo general moderado/alto. En consecuencia, la evidencia actual es insuficiente para recomendar el uso de pregabalina como fármaco antiepiléptico adyuvante.¹⁷ Si fuese utilizada, la dosis oral recomendada para perros es de 3-4 mg/kg 2-3 veces por día. Los efectos adversos más comunes (véase la [tabla 2](#)) en el estudio de Dewey y colaboradores fueron sedación, ataxia y debilidad; para minimizarlos, podría usarse una dosis inicial de 2 mg/kg 2-3 veces al día y aumentarla a razón de 1 mg/kg cada semana hasta alcanzar la dosis final.²⁷ Como la eliminación de la pregabalina tiene mucha correlación con la función de los riñones, es necesario reducir la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.^{5,9}

La pregabalina es un análogo del GABA, estructuralmente similar a la gabapentina. Fue aprobada en el año 2004 para el tratamiento de adultos con dolor neuropático periférico y como tratamiento adyuvante en adultos con crisis focales simples o con generalización secundaria. Es más potente que la gabapentina, debido a una mayor afinidad por su receptor.¹¹² Los estudios farmacocinéticos realizados en perros han reportado que su vida media de eliminación es aproximadamente de 7 horas.¹⁰³ En los seres humanos, la pregabalina no tiene afinidad por las proteínas plasmáticas y es excretada por los riñones prácticamente sin cambios.⁹ No es metabolizada en el hígado

y no induce ni inhibe las enzimas hepáticas, tales como el sistema del citocromo P450.⁵ Hasta la fecha, no se han identificado en humanos interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes de esta droga. Los efectos adversos más comúnmente informados en humanos se relacionan con la dosis e incluyen mareos, somnolencia y ataxia.⁹

Discontinuación de los fármacos antiepilépticos

La remisión de las crisis y la aparición de efectos adversos potencialmente mortales son las dos razones principales para interrumpir la administración de un fármaco antiepiléptico. En general, el tratamiento de la epilepsia idiopática involucra la administración de por vida de fármacos antiepilépticos. Sin embargo, la remisión es posible en los perros. En poblaciones hospitalarias, se han documentado tasas de remisión del 15-30%.^{6,7,47,49} En un estudio de Packer y colaboradores (2014),⁸⁴ se logró la remisión en el 14% de los perros tratados con fenobarbital. Cuando se usó una reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de las crisis como medida de resultado, las tasas de éxito fueron marcadamente más altas: un 64,5% de los perros alcanzaron este nivel de reducción. Varios factores se han asociado con una mayor probabilidad de alcanzar la remisión: ser hembra, estar esterilizado, no presentar antecedentes de crisis agrupadas y tener una mayor edad al inicio de las convulsiones. Estos mismos factores se relacionaron con una mayor probabilidad de lograr una reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de las crisis.⁸⁴ Las razas con menos probabilidades de lograr la remisión o una reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de las crisis fueron Border collie (0 y 40%, respectivamente), Pastor alemán (11 y 35%, respectivamente) y Bull terrier de Staffordshire (0 y 57%, respectivamente).⁸⁴ En un estudio realizado por Hülsmeier y colaboradores (2010),⁴⁹ la tasa de remisión en perros Border collie fue del 18%, independientemente de la gravedad de la enfermedad. La decisión de disminuir gradualmente la dosis de un fármaco antiepiléptico debe tomarse luego de analizar caso por caso, pero se aconseja que el estado libre de crisis sea al menos de 1-2 años. En personas con una prolongada remisión de las crisis (generalmente, ≥ 2 años), la decisión de dis-

continuar el tratamiento se realizó teniendo en cuenta los riesgos y los beneficios para cada individuo. Los pacientes con mayor probabilidad de permanecer libres de crisis fueron los que carecían de una lesión cerebral estructural, los que tuvieron una epilepsia de corta duración, los que presentaron pocas crisis antes del control farmacológico y los tratados con monoterapia antiepiléptica.^{81,109} En cuanto a los perros, hay poca información sobre los factores de riesgo asociados con la recidiva de las crisis; por tanto, el dueño de la mascota debe ser consciente de que las crisis pueden reaparecer en cualquier momento durante la reducción de la dosis del fármaco antiepiléptico o después de su interrupción. Para prevenir las crisis o el estado epiléptico por abstinencia se recomienda disminuir la dosis $\leq 20\%$ cada mes.

Cuando se presentan efectos adversos potencialmente mortales, es necesario suspender de inmediato la administración del fármaco antiepiléptico y dejar al paciente en observación durante 24 horas. En estos casos, debería administrarse sin demora una dosis de carga de un antiepiléptico alternativo con el fin de lograr las concentraciones séricas deseadas antes que disminuya la concentración sérica del fenobarbital. Para la dosis de carga pueden usarse bromuro de potasio (véase la sección correspondiente) o levetiracetam (véase la sección correspondiente). Si la función hepática es normal, otra alternativa puede ser comenzar con imepitoína o zonisamida a la dosis inicial oral recomendada.

Educación del propietario

Con el fin de promover un manejo exitoso de una mascota epiléptica, su propietario necesita ser informado acerca de:^{23,32,91}

- La enfermedad de su mascota y cómo influye ésta en su vida diaria (por ej., consideraciones sobre dejar al perro solo, qué hacer si viaja y debe dejar al perro en un pensionado, temores respecto de comorbilidades de comportamiento).
- La necesidad de tratamiento con fármacos antiepilépticos, que a menudo implica un compromiso de por vida.
- El objetivo de la terapia con fármacos antiepilépticos.
- La importancia de la administración regular de los fármacos antiepilépticos.



- El hecho de que la dosis sólo debe ajustarse después de consultar al veterinario.
- Los posibles efectos adversos de la terapia con fármacos antiepilepticos.
- La importancia de mantener un registro diario detallado de las crisis.
- La importancia de los chequeos regulares para controlar la concentración sanguínea del fármaco antiepileptico, así como también la hematología/bioquímica sérica, cuando sea necesario.
- La necesidad de modular el tratamiento para lograr un control óptimo de las crisis.
- La necesidad de administrar fármacos antiepilepticos adicionales en el hogar, en caso de que el perro presente crisis agrupadas o estado epiléptico.
- Los costos involucrados.
- El hecho de que pueden producirse interacciones farmacológicas cuando el tratamiento se combina con otros fármacos antiepilepticos o no antiepilepticos.
- La importancia de evitar la discontinuación abrupta del fármaco porque podría ser perjudicial.
- El hecho de que la dieta (por ej., el contenido de sal), la diarrea y los vómitos pueden afectar la absorción de los fármacos antiepilepticos, por lo que es aconsejable evitar los cambios en la dieta o hacerlos de forma gradual y consultar al veterinario si se presentan signos gastrointestinales.

Referencias

1. Adusumalli VE, Gilchrist JR, Wichmann JK, Kucharczyk N, Sofia RD. Pharmacokinetics of felbamate in pediatric and adult beagle dogs. *Epilepsia*. 1992;33:955-60.
2. Al-Tahan F, Frey HH. Absorption kinetics and bioavailability of phenobarbital after oral administration to dogs. *J Vet Pharmacol Ther*. 1985;8:205-7.
3. Alves L, Hülsmeier V, Jaggy A, Fischer A, Leeb T, Drögemüller M. Polymorphisms in the ABCB1 gene in phenobarbital responsive and resistant idiopathic epileptic Border Collies. *J Vet Intern Med*. 2011;25:484-9.
4. Baird-Heinz HE, Van Schoick AL, Pelsor FR, Ranivand L, Hungerford LL. A systematic review of the safety of potassium bromide in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2012;240:705-15.
5. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia*. 2004;45.
6. Berendt M, Gredal H, Ersbøll AK, Alving J. Premature death, risk factors, and life patterns in dogs with epilepsy. *J Vet Intern Med*. 2007;21:754-9.
7. Berendt M, Gredal H, Pedersen LG, Alban L, Alving J. A cross-sectional study of epilepsy in Danish Labrador Retrievers: prevalence and selected risk factors. *J Vet Intern Med*. 2002;16:262-8.
8. Bialer M, Doose DR, Murthy B, Curtin C, Wang SS, Twyman RE, et al. Pharmacokinetic interactions of topiramate. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43:763-80. Review.
9. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. *Clin Pharmacokinet*. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. 2010;49:661-9.
10. Boothe DM, Dewey C, Carpenter DM. Comparison of phenobarbital with bromide as a first-choice antiepileptic drug for treatment of epilepsy in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2012;240:1073-83.
11. Boothe DM, Perkins J. Disposition and safety of zonisamide after intravenous and oral single dose and oral multiple dosing in normal hound dogs. *J Vet Pharmacol Ther*. 2008;31:544-53.
12. Bourgeois BF. Felbamate. *Semin Pediatr Neurol*. 1997;4:3-8.
13. Bunch SE, Castleman WL, Hornbuckle WE, Tennant BC. Hepatic cirrhosis associated with long-term anticonvulsant drug therapy in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 1982;181:357-62.
14. Cahan LD, Engel Jr J. Surgery for epilepsy: a review. *Acta Neurol Scand*. 1986;73:551-60.
15. Caldwell GW, Wu WN, Masucci JA, McKown LA, Gauthier D, Jones WJ, et al. Metabolism and excretion of the antiepileptic/antimigraine drug, Topiramate in animals and humans. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2005;30:151-64.
16. Chadwick DW. The treatment of the first seizure: the benefits. *Epilepsia*. 2008;49:26-8.
17. Charalambous M, Brodbelt D, Volk HA. Treatment in canine epilepsy—a systematic review. *BMC Vet Res*. 2014;10:257.
18. Chung JY, Hwang CY, Chae JS, Ahn JO, Kim TH, Seo KW, et al. Zonisamide monotherapy for idiopathic epilepsy in dogs. *N Z Vet J*. 2012;60:357-9.
19. Contin M1, Albani F, Riva R, Baruzzi A. Levetiracetam therapeutic monitoring in patients with epilepsy: effect of concomitant antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit*. 2004;26:375-9.
20. Cook AK, Allen AK, Espinosa D, Barr J. Renal tubular acidosis associated with zonisamide therapy in a dog. *J Vet Intern Med*. 2011;25:1454-7.
21. Daminet S, Ferguson DC. Influence of drugs on thyroid function in dogs. *J Vet Intern Med*. 2003;17:463-72.
22. Dayrell-Hart B, Steinberg SA, VanWinkle TJ, Farnbach GC. Hepatotoxicity of phenobarbital in dogs: 18 cases (1985-1989). *J Am Vet Med Assoc*. 1991;199:1060-6.
23. De Risio L. Chapter 12-20. In: De Risio L, Platt S, editors. *Canine and feline epilepsy. Diagnosis and Management*. 2014. p. 347-475.
24. De Risio L, Freeman J, Shea A. Proceedings of the 27th Symposium of the European College of Veterinary Neurology, Madrid, 18-20 September 2014, and *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2015; Prevalence and clinical characteristics of idiopathic epilepsy in the Italian Spinone in the UK.
25. Dewey CW. Anticonvulsant therapy in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2006;36:1107-27.
26. Dewey CW, Barone G, Smith K, Kortz GD. Alternative anticonvulsant drugs for dogs with seizure disorders. *Vet Med*. 2004;99:786-93.
27. Dewey CW, Cerda-Gonzalez S, Levine JM, Badgley BL, Ducoté JM, Silver GM, et al. Pregabalin as an adjunct to phenobarbital, potassium bromide, or a combination of phenobarbital and potassium bromide for treatment of dogs with suspected idiopathic epilepsy. *J Am Vet Med Assoc*. 2009;235:1442-9.
28. Dewey CW, Guiliano R, Boothe DM, Berg JM, Kortz GD, Joseph RJ, et al. Zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2004;40:285-91.
29. Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E, Reife R, Wu SC, Pledger G. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. Topiramate YP Study Group. *Neurology*. 1999;52:1338-44.
30. European Medicines agency http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/medicines/002543/vet_med_000268.



- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/veterinary/002543/WC500140840.pdf
31. Farnbach GC. Serum concentrations and efficacy of phenytoin, phenobarbital, and primidone in canine epilepsy. *J Am Vet Med Assoc.* 1984;184:1117–20.
 32. Fischer A, Jurina K, Potschka H, Rentmeister K, Tipold A, Volk HA, et al. Hooftstuk 4: Therapie. In: Enke Verlag, Stuttgart, editor. Idiopathische epilepsie bij de hond. 2013. p. 69–115.
 33. Forrester SD, Wilcke JR, Jacobson JD, Dyer KR. Effects of a 44-day administration of phenobarbital on disposition of clorazepate in dogs. *Am J Vet Res.* 1993;54:1136–8.
 34. Freitag H, Tuxhorn I. Cognitive function in preschool children after epilepsy surgery: rationale for early intervention. *Epilepsia.* 2005;46:561–7.
 35. Frey HH. Use of anticonvulsants in small animals. *Vet Rec.* 1986;118:484–6.
 36. Frey HH, Göbel W, Löscher W. Pharmacokinetics of primidone and its active metabolites in the dog. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1979;242:14–30
 37. Garnett WR. Clinical pharmacology of topiramate: a review. *Epilepsia.* 2000;41:61–5.
 38. Gaskill CL, Cribb AE. Pancreatitis associated with potassium bromide/phenobarbital combination therapy in epileptic dogs. *Can Vet J.* 2000;41:555–8.
 39. Gaskill CL, Miller LM, Mattoon JS, Hoffmann WE, Burton SA, Gelens HC, et al. Liver histopathology and liver and serum alanine aminotransferase and alkaline phosphatase activities in epileptic dogs receiving phenobarbital. *Vet Pathol.* 2005;42:147–60.
 40. Gieger TL, Hosgood G, Taboada J, Wolfsheimer KJ, Mueller PB. Thyroid function and serum hepatic enzyme activity in dogs after phenobarbital administration. *J Vet Intern Med.* 2000;14:277–81.
 41. Gieger TL, Hosgood G, Taboada J, Wolfsheimer KJ, Mueller PB. Thyroid function and serum hepatic enzyme activity in dogs after phenobarbital administration. *J Vet Intern Med.* 2000;14:277–81.
 42. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2006;47:1094–120.
 43. Glauser TA, Loddenkemper T. Management of childhood epilepsy. *Epilepsy.* 2013;19:568.
 44. Govendir M, Perkins M, Malik R. Improving seizure control in dogs with refractory epilepsy using gabapentin as an adjunctive agent. *Aust Vet J.* 2005;83:602–8.
 45. Gulløv CH, Toft N, Berendt M. A Longitudinal Study of Survival in Belgian Shepherds with Genetic Epilepsy. *J Vet Int Med.* 2012;26:1115–20.
 46. Hess RS, Kass PH, Shofer FS, Van Winkle TJ, Washabau RJ. Evaluation of risk factors for fatal acute pancreatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1999;214:46–51.
 47. Heynold Y, Faissler D, Steffen 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.
 48. Hojo T, Ohno R, Shimoda M, Kokue E. Enzyme and plasma protein induction by multiple oral administrations of phenobarbital at a therapeutic dosage regimen in dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 2002;25:121–7.
 49. Hülsmeier V, Zimmermann R, Brauer C, Sauter-Louis C, Fischer A. Epilepsy in Border Collies: clinical manifestation, outcome, and mode of inheritance. *J Vet Intern Med.* 2010;24:171–8.
 50. Hussein G, Troupin AS, Montouris G. Gabapentin interaction with felbamate. *Neurology.* 1996;47:1106.
 51. Jacobs G, Calvert C, Kaufman A. Neutropenia and thrombocytopenia in three dogs treated with anticonvulsants. *J Am Vet Med Assoc.* 1998;212:681–4.
 52. Janszky J, Janszky I, Schulz R, Hoppe M, Behne F, Pannek HW, et al. Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: predictors for long-term surgical outcome. *Brain.* 2005;128:395–404.
 53. Johannessen SI. Pharmacokinetics and interaction profile of topiramate: review and comparison with other newer antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 1997;38:18–23.
 54. Jull P, Risio LD, Horton C, Volk HA. Effect of prolonged status epilepticus as a result of intoxication on epileptogenesis in a UK canine population. *Vet Rec.* 2011;169:361.
 55. Kaufman DW, Kelly JP, Anderson T, Harmon DC, Shapiro S. Evaluation of case reports of aplastic anemia among patients treated with felbamate. *Epilepsia.* 1997;38:1265–9.
 56. Khoutorsky A, Bruchim Y. Transient leucopenia, thrombocytopenia and anaemia associated with severe acute phenobarbital intoxication in a dog. *J Small Anim Pract.* 2008;49:367–9.
 57. Kiviranta AM, Laitinen-Vapaavuori O, Hielm-Björkman A, Jokinen T. Topiramate as an add-on antiepileptic drug in treating refractory canine idiopathic epilepsy. *J Small Anim Pract.* 2013;54:512–20.
 58. Kube SA, Vernau KM, LeCouteur RA. Dyskinesia associated with oral phenobarbital administration in a dog. *J Vet Intern Med.* 2006;20:1238–40.
 59. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000;342:314–9.
 60. La Roche SM, Helmers SL. The new antiepileptic drugs: scientific review. *JAMA.* 2004;291:605–14.
 61. Leppik IE. Zonisamide: chemistry, mechanism of action, and pharmacokinetics. *Seizure.* 2004;13:5–9.
 62. Levitski RE, Trepanier öA. Effect of timing of blood collection on serum phenobarbital concentrations in dogs with epilepsy. *J Am Vet Med Assoc.* 2000;15(217):200–4.
 63. Löscher W, Potschka H, Rieck S, Tipold A, Rundfeldt C. Anticonvulsant efficacy of the low-affinity partial benzodiazepine receptor agonist ELB 138 in a dog seizure model and in epileptic dogs with spontaneously recurrent seizures. *Epilepsia.* 2004;45:1228–39.
 64. Löscher W, Potschka H, Rieck S, Tipold A, Rundfeldt C. Anticonvulsant efficacy of the low-affinity partial benzodiazepine receptor agonist ELB 138 in a dog seizure model and in epileptic dogs with spontaneously recurrent seizures. *Epilepsia.* 2004;45:1228–39.
 65. Lyseng-Williamson KA, Yang LP. Topiramate: a review of its use in the treatment of epilepsy. *Drugs.* 2007;67:2231–56.
 66. March PA, Hillier A, Weisbrode SE, Mattoon JS, Johnson SE, DiBartola SP, et al. Superficial necrolytic dermatitis in 11 dogs with a history of phenobarbital administration (1995–2002). *J Vet Intern Med.* 2004;18:65–74.
 67. March PA, Podell M, Sams RA. Pharmacokinetics and toxicity of bromide following high-dose oral potassium bromide administration in healthy Beagles. *J Vet Pharmacol Ther.* 2002;25:425–32.



68. Martinez SE, Bowen KA, Remsberg CM, Takemoto JK, Wright HM, Chen-Allen AV, et al. High-performance liquid chromatographic analysis of lacosamide in canine serum using ultraviolet detection: application to pre-clinical pharmacokinetics in dogs. *Biomed Chromatogr.* 2012;26:606–9.
69. Miller ML, Center SA, Randolph JF, Lephherd ML, Cautela MA, Dewey CW. Apparent acute idiosyncratic hepatic necrosis associated with zonisamide administration in a dog. *J Vet Intern Med.* 2011;25:1156–60.
70. Monteiro R, Anderson TJ, Innocent G, Evans NP, Penderis J. Variations in serum concentration of phenobarbitone in dogs receiving regular twice daily doses in relation to the times of administration. *Vet Rec.* 2009;165:556–8.
71. Montouris GD, Biton V, Rosenfeld WE. Nonfocal generalized tonic-clonic seizures: response during long-term topiramate treatment. Topiramate YTC/YTCE Study Group. *Epilepsia.* 2000;41:77–81.
72. Moore SA, Muñana KR, Papich MG, Nettifee-Osborne JA. The pharmacokinetics of levetiracetam in healthy dogs concurrently receiving phenobarbital. *J Vet Pharmacol Ther.* 2011;34:31–4.
73. Moore SA, Muñana KR, Papich MG, Nettifee-Osborne JA. The pharmacokinetics of levetiracetam in healthy dogs concurrently receiving phenobarbital. *J Vet Pharmacol Ther.* 2011;34:31–4.
74. Morton DJ, Honhold N. Effectiveness of a therapeutic drug monitoring service as an aid to the control of canine seizures. *Vet Rec.* 1988;9(122):346–9.
75. Müller PB, Taboada J, Hosgood G, Partington BP, VanSteenhouse JL, Taylor HW, et al. Effects of long-term phenobarbital treatment on the liver in dogs. *J Vet Intern Med.* 2000;14:165–71.
76. Muñana KR. Update: seizure management in small animal practice. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2013;43:1127–47.
77. Muñana KR, Nettifee-Osborne JA, Bergman Jr RL, Mealey KL. Association between ABCB1 genotype and seizure outcome in Collies with epilepsy. *J Vet Intern Med.* 2012;26:1358–64.
78. Muñana KR, Nettifee-Osborne JA, Papich MG. Effect of chronic administration of phenobarbital, or bromide, on pharmacokinetics of levetiracetam in dogs with epilepsy. *J Vet Intern Med.* 2015. In press.
79. Muñana KR, Thomas WB, Inzana KD, Nettifee-Osborne JA, McLucas KJ, Olby NJ, et al. Evaluation of levetiracetam as adjunctive treatment for refractory canine epilepsy: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Vet Intern Med.* 2012;26:341–8.
80. Nichols ES, Trepanier LA, Linn K. Bromide toxicosis secondary to renal insufficiency in an epileptic dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1996;208:231–3.
81. O'Dell C, Shinnar S. Initiation and discontinuation of antiepileptic drugs. *Neurol Clin.* 2001;19:289–311.
82. Orito K, Saito M, Fukunaga K, Matsuo E, Takikawa S, Muto M, et al. Pharmacokinetics of zonisamide and drug interaction with phenobarbital in dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 2008;31:259–64.
83. Packer RMA, Nye G, Porter SE, Volk HA. Assessment into the usage of levetiracetam in a canine epilepsy clinic. *BMC Vet Res.* 2015. In press.
84. Packer RM, Shihab NK, Torres BB, Volk HA. Clinical risk factors associated with anti-epileptic drug responsiveness in canine epilepsy. *PLoS One.* 2014;25:9.
85. Patsalos PN. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43:707–24.
86. Patterson EE, Goel V, Cloyd JC, O'Brien TD, Fisher JE, Dunn AW, et al. Intramuscular, intravenous and oral levetiracetam in dogs: safety and pharmacokinetics. *J Vet Pharmacol Ther.* 2008;31:253–8.
87. Pedersoli WM, Wike JS, Ravis WR. Pharmacokinetics of single doses of phenobarbital given intravenously and orally to dogs. *Am J Vet Res.* 1987;48:679–83.
88. Pellock JM, Faught E, Leppik IE, Shinnar S, Zupanc ML. Felbamate: consensus of current clinical experience. *Epilepsy Res.* 2006;71:89–101.
89. Platt SR, Adams V, Garosi LS, Abramson CJ, Penderis J, De Stefani A, et al. Treatment with gabapentin of 11 dogs with refractory idiopathic epilepsy. *Vet Rec.* 2006;59:881–4.
90. Podell M. Antiepileptic drug therapy. *Clin Tech Small Anim Pract.* 1998;13:185–92.
91. Podell M. Chapter 7. In: Platt S, Olby N, editors. *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology.* 3rd ed. 2010. p. 97–112.
92. Podell M. Antiepileptic drug therapy and monitoring. *Top Companion Anim Med.* 2013;28:59–66.
93. Podell M, Fenner WR. Bromide therapy in refractory canine idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med.* 1993;7:318–27.
94. Potschka H, Fischer A, Löscher W, Patterson EE, Bhatti SFM, Berendt M, De Risio L, Farquhar RG, Long S, Mandigers PJJ, Matiassek K, Muñana K, Pakozdy A, Penderis J, Platt S, Podell M, Pumarola MB, Rusbridge C, Stein VM, Tipold A, Volk HA21. International Veterinary Epilepsy Task Force Consensus Proposal: Outcome of therapeutic interventions in canine and feline epilepsy. *BMC Vet Res.* 2015.
95. Radulovic LL, Türck D, von Hodenberg A, Vollmer KO, McNally WP, DeHart PD, et al. Disposition of gabapentin (neurontin) in mice, rats, dogs, and monkeys. *Drug Metab Dispos.* 1995;23:441–8.
96. Ravis WR, Nacheiner RF, Pedersoli WM, Houghton NS. Pharmacokinetics of phenobarbital in dogs after multiple oral administration. *Am J Vet Res.* 1984;45:1283–6.
97. Ravis WR, Pedersoli WM, Wike JS. Pharmacokinetics of phenobarbital in dogs given multiple doses. *Am J Vet Res.* 1989;50:1343–7.
98. Rieck S, Rundfeldt C, Tipold A. Anticonvulsant activity and tolerance of ELB138 in dogs with epilepsy: a clinical pilot study. *Vet J.* 2006;172:86–95.
99. Rogawski MA, Johnson MR. Intrinsic severity as a determinant of antiepileptic drug refractoriness. *Epilepsy Curr.* 2008;8:127–30.
100. Ruehlmann D, Podell M, March P. Treatment of partial seizures and seizure-like activity with felbamate in six dogs. *J Small Anim Pract.* 2001;42:403–8.
101. Rundfeldt C, Gasparic A, Wlaß P. Imepitoin as novel treatment option for canine idiopathic epilepsy: pharmacokinetics, distribution, and metabolism in dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 2014;37:421–34.
102. Rundfeldt C, Löscher W. The pharmacology of imepitoin: the first partial benzodiazepine receptor agonist developed for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs.* 2014;28:29–43.



103. Salazar V, Dewey CW, Schwark W, Badgley BL, Gleed RD, Horne W, et al. Pharmacokinetics of single-dose oral pregabalin administration in normal dogs. *Vet Anaesth Analg*. 2009;36:574–80.
104. Schwartz M, Muñana KR, Olby NJ. Possible drug-induced hepatopathy in a dog receiving zonisamide monotherapy for treatment of cryptogenic epilepsy. *J Vet Med Sci*. 2011;73:1505–8.
105. Schwartz-Porsche D, Löscher W, Frey HH. Therapeutic efficacy of phenobarbital and primidone in canine epilepsy: a comparison. *J Vet Pharmacol Ther*. 1985;8:113–9.
106. Scola N, Kaczmarczyk J, Möllenhoff K. Infantile bromoderma due to antiepileptic therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10:131–2.
107. Shaik IH, Mehvar R. Cytochrome P450 induction by phenobarbital exacerbates warm hepatic ischemia-reperfusion injury in rat livers. *Free Radic Res*. 2010;44:441–53.
108. Shih JJ, Ochoa JG. A systematic review of antiepileptic drug initiation and withdrawal. *Neurologist*. 2009;15:122–31.
109. Shih JJ, Ochoa JG. A systematic review of antiepileptic drug initiation and withdrawal. *Neurologist*. 2009;15:122–31.
110. Shorvon SD. Safety of topiramate: adverse events and relationships to dosing. *Epilepsia*. 1996;37:18–S22.
111. Shorvon S, Luciano AL. Prognosis of chronic and newly diagnosed epilepsy: revisiting temporal aspects. *Curr Opin Neurol*. 2007;20:208–12.
112. Sills GJ. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr Opin Pharmacol*. 2006;6:108–13.
113. Speciale J, Dayrell-Hart B, Steinberg SA. Clinical evaluation of c-vinyl-c-aminobutyric acid for control of epilepsy in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 1991;198:995–1000.
114. Steinberg MFD. Levetiracetam therapy for long-term idiopathic epileptic dogs. *J Vet Intern Med*. 2004;18:410.
115. Stephen LJ, Brodie MJ. Selection of antiepileptic drugs in adults. *Neurologic Clinics*. 2009;27:967–92.
116. Streeter AJ, Stahle PL, Holland ML, Pritchard JF, Takacs AR. Pharmacokinetics and bioavailability of topiramate in the beagle dog. *Drug Metab Dispos*. 1995;23:90–3.
117. Sutula TP, Hagen J, Pitkänen A. Do epileptic seizures damage the brain? *Curr Opin Neurol*. 2003;16:189–95.
118. Taverna M, Nguyen TT, Valentin C, Level O, Merry T, Kolbe HV, et al. A multi-mode chromatographic method for the comparison of the N-glycosylation of a recombinant HIV envelope glycoprotein (gp160s-MN/LAI) purified by two different processes. *J Biotechnol*. 1999;68:37–48.
119. Thomas WB. Seizures and narcolepsy. In: Dewey CW, editor. *A practical guide to canine and feline neurology*. Ames (IA): Iowa State Press (Blackwell Publishing); 2003. p. 193–212.
120. Thomas WB. Idiopathic epilepsy in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2010;40:161–79.
121. Thurman GD, McFadyen ML, Miller R. The pharmacokinetics of phenobarbital in fasting and non-fasting dogs. *J S Afr Vet Assoc*. 1990;61:86–9.
122. Tipold A, Keefe TJ, Löscher W, Rundfeldt C, de Vries F. Clinical efficacy and safety of imepitoin in comparison with phenobarbital for the control of idiopathic epilepsy in dogs. *J Vet Pharmacol Ther*. 2015;38:160–8.
123. Trepanier LA. Use of bromide as an anticonvulsant for dogs with epilepsy. *J Am Vet Med Assoc*. 1995;207:163–6.
124. Trepanier LA, Babish JG. Effect of dietary chloride content on the elimination of bromide by dogs. *Res Vet Sci*. 1995;58:252–5.
125. Trepanier LA, Babish JG. Pharmacokinetic properties of bromide in dogs after the intravenous and oral administration of single doses. *Res Vet Sci*. 1995;58:248–51.
126. Trepanier LA, Van Schoick A, Schwark WS, Carrillo J. Therapeutic serum drug concentrations in epileptic dogs treated with potassium bromide alone or in combination with other anticonvulsants: 122 cases (1992–1996). *J Am Vet Med Assoc*. 1998;213:1449–53.
127. Volk HA, Matiasek LA, Luján Feliu-Pascual A, Platt SR, Chandler KE. The efficacy and tolerability of levetiracetam in pharmacoresistant epileptic dogs. *Vet J*. 2008;176:310–9.
128. von Klopmann T, Boettcher IC, Rotermond A, Rohn K, Tipold A. Euthyroid sick syndrome in dogs with idiopathic epilepsy before treatment with anti-convulsant drugs. *J Vet Intern Med*. 2006;20:516–22.
129. von Klopmann T, Rambeck B, Tipold A. Prospective study of zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. *J Small Anim Pract*. 2007;48:134–8.
130. Wagner SO, Sams RA, Podell M. Chronic phenobarbital therapy reduces plasma benzodiazepine concentrations after intravenous and rectal administration of diazepam in the dog. *J Vet Pharmacol Ther*. 1998;21:335–41.
131. Weiss KL, Schroeder CE, Kastin SJ, Gibson JP, Yarrington JT, Heydorn WE, et al. MRI monitoring of vigabatrin-induced intramyelinic edema in dogs. *Neurology*. 1994;44:1944–9.
132. Weissl J, Hülsmeier V, Brauer C, Tipold A, Koskinen LL, Kyöstiä K, et al. Disease progression and treatment response of idiopathic epilepsy in Australian Shepherd dogs. *J Vet Intern Med*. 2012;26:116–25.
133. White HS. Comparative anticonvulsant and mechanistic profile of the established and newer antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 1999;40.
134. White HS, Harmsworth WL, Sofia RD, Wolf HH. Felbamate modulates the strychnine-insensitive glycine receptor. *Epilepsy Res*. 1995;20:41–8.
135. Wilensky AJ, Friel PN, Levy RH, Comfort CP, Kaluzny SP. Kinetics of phenobarbital in normal subjects and epileptic patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 1982;23:87–92.
136. Wong IC, Lhatoo SD. Adverse reactions to new anticonvulsant drugs. *Drug Saf*. 2000;23:35–56.
137. Wright HM, Chen AV, Martinez SE, Davies NM. Pharmacokinetics of oral rufinamide in dogs. *J Vet Pharmacol Ther*. 2012;35:529–33.
138. Yarrington JT, Gibson JP, Dillberger JE, Hurst G, Lippert B, Sussman NM, et al. Sequential neuropathology of dogs treated with vigabatrin, a GABA-transaminase inhibitor. *Toxicol Pathol*. 1993;21:480–9.
139. Zhang X, Velumian AA, Jones OT, Carlen PL. Modulation of high-voltage-activated calcium channels in dentate granule cells by topiramate. *Epilepsia*. 2000;41.



Propuesta de consenso del IVETF Resultados de las intervenciones terapéuticas en caninos y felinos con epilepsia

Heidrun Potschka, Andrea Fischer, Wolfgang Löscher, Ned Patterson, Sofie Bhatti, Mette Berendt, Luisa De Risio, Robyn Farquhar, Sam Long, Paul Mandigers, Kaspar Matiasek, Karen Muñana, Akos Pakozdy, Jacques Penderis, Simon Platt, Michael Podell, Clare Rusbridge, Veronika Stein, Andrea Tipold y Holger A Volk*

* Departamento de Farmacología, Toxicología y Farmacia, Universidad Ludwig-Maximilians, Munich, Alemania.
E-mail: potschka@pharmtox.vetmed.uni-muenchen.de

Antecedentes

El manejo terapéutico de los pacientes caninos y felinos con epilepsia plantea un reto particular para el clínico. El reto está relacionado con la cantidad de etiologías, así como también con la variabilidad interindividual del marco clínico de las epilepsias canina y felina. Por lo tanto, la respuesta a los tratamientos instaurados con mayor frecuencia difiere ampliamente entre pacientes.

La estandarización de la evaluación y la comunicación de los resultados de las intervenciones terapéuticas es esencial por muchas razones. En pacientes individuales, los procedimientos estandarizados de evaluación de la respuesta terapéutica guiarán al clínico en el diagnóstico de farmacoresistencia como una base para la decisión de continuar con un régimen terapéutico alternativo. Por su parte, las recomendaciones basadas en el consenso de expertos son el pilar para las estrategias de comunicación en común, las cuales pueden mejorar significativamente la información documentada de la historia de un paciente que, por ejemplo, es derivado a

un especialista en neurología. Por lo tanto, uno de los objetivos de esta propuesta de consenso es brindar recomendaciones de expertos para la evaluación de los resultados en pacientes individuales, enfocándose en el impacto de las crisis, pero también teniendo en cuenta otros aspectos importantes de la respuesta. Asimismo, este artículo provee y describe una lista de criterios que determinan si un ensayo terapéutico en un único paciente puede ser considerado adecuado e informativo. Las respectivas pautas generales también ayudarán a excluir la seudoresistencia (definida como ausencia de respuesta al tratamiento debida a una dosificación o un régimen terapéutico inadecuados) en pacientes individuales.

Las evaluaciones y la comunicación estandarizadas de la respuesta terapéutica de pacientes individuales son prerrequisitos para la realización de estudios clínicos científicamente comprobados. En general, la consideración de estrictos criterios de inclusión y exclusión durante el reclutamiento de los pacientes es de relevancia para el valor informativo de los estudios clínicos que evalúan un régimen terapéuti-

co en particular. Por ejemplo, si el plan del estudio es incluir pacientes con epilepsia resistente a la terapia con un medicamento antiepiléptico específico, es necesario establecer con premura una definición común de resistencia, así como un criterio unificado para un ensayo adecuado e informativo. De modo que las recomendaciones universales provistas por esta propuesta de consenso sentarán una base para mejorar la consideración de los criterios de inclusión y exclusión, ayudarán a reducir la variabilidad de la población en estudio y, por ende, incrementarán la significancia de los datos y hallazgos del ensayo.

Teniendo en cuenta la diversidad de etiologías y fenotipos de la epilepsia canina y felina y el hecho de que los datos obtenidos de humanos indican que las respuestas terapéuticas difieren extremadamente entre pacientes según la etiología y el tipo de epilepsia y crisis, existe una creciente necesidad de realizar estudios clínicos con subgrupos de pacientes caninos y felinos epilépticos. Los trabajos focalizados en la epilepsia con una etiología específica sólo serán posibles en



forma de estudios multicéntricos, lo cual requiere estrategias comunes para la evaluación de los resultados. Por eso, uno de los objetivos de esta propuesta de consenso es proveer los aspectos científicos, prácticos y éticos a ser considerados en los diferentes diseños de estudio de la epilepsia.

Evaluación de resultados en pacientes individuales

Impacto de las crisis: definiciones de farmacoresistencia y éxito terapéutico en pacientes individuales

A pesar del gran número de estudios que tratan el tema de la farmacoresistencia, no existe una definición común para este término. En 2010, un grupo de trabajo establecido por la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, por su sigla en inglés) propuso una definición de farmacoresistencia en pacientes humanos, la cual ha sido utilizada desde entonces en la práctica clínica: “La epilepsia farmacoresistente se define como una falla de ensayos adecuados con 2 drogas antiepilépticas (ya sea como monoterapia o combinadas) apropiadamente elegidas, toleradas y debidamente administradas para lograr un estado libre de crisis”.¹ Esta definición ha sido la fuente de muchos debates en relación a la epilepsia humana y es utilizada principalmente para trabajos epidemiológicos más que como guía para la práctica individual. Un estudio reciente evaluó la confiabilidad y la validez del criterio provisto por la definición.² Los interrogantes del neurólogo veterinario son si la definición se adapta a las condiciones de la práctica clínica veterinaria y si puede ser aplicada para clasificar la respuesta de los pacientes caninos y felinos.

Existe acuerdo en que el *objetivo primario* del tratamiento de los pacientes epilépticos canino y felino es el estado “libre de crisis” (fig. 1 y tabla 1). Los esfuerzos para lograr el completo control de las crisis son de suma importancia considerando las consecuencias de las crisis recurrentes. Las crisis epilépticas repetidas pueden resultar en pérdida neuronal, neuroinflamación persistente, disturbios de la función de la barrera hematoencefálica y altera-

ciones funcionales en los receptores de neurotransmisores y los canales iónicos.³⁻⁵ Estos disturbios pueden contribuir al desarrollo de comorbilidades comportamentales, un incremento progresivo de la severidad intrínseca de la enfermedad y una disminución de la capacidad de respuesta a las intervenciones terapéuticas.⁶

La muerte súbita inesperada por epilepsia es un raro evento, que sin embargo, pone en riesgo al paciente en cada crisis.^{7,8} Aunque un estudio reciente sobre la epilepsia idiopática no ha confirmado una disminución de la esperanza de vida,⁹ muchos otros trabajos comunican una reducción de la expectativa de vida en los pacientes caninos con epilepsia idiopática y estructural (sintomática).¹⁰⁻¹² Esos informes indican que la eutanasia debida al carácter incontrolable de las crisis es el factor que más contribuye a disminuir la expectativa de vida,¹⁰⁻¹² pero la muerte súbita inesperada por epilepsia y las fallas, los traumas o la asfisia relacionados con las crisis también son factores de riesgo en el manejo de los pacientes caninos, que contribuyen al incremento de las tasas de mortalidad.^{11,13} Según el conocimiento de los autores, no existe información disponible sobre muerte súbita inesperada por epilepsia y expectativa de vida en pacientes felinos epilépticos.

El grupo de trabajo de la ILAE ha reconocido en su propuesta de consenso que “una intervención terapéutica puede reducir de manera clínicamente significativa la frecuencia (o la severidad) de las crisis casi hasta eliminarlas”.¹ Teniendo en cuenta que el control completo versus incompleto de las crisis no tiene en los pacientes veterinarios las mismas implicancias y consecuencias que en los pacientes humanos debido al impacto socioeconómico sobre los estilos de vida, y que las decisiones terapéuticas deben tener un equilibrio con los costos y efectos adversos, el IVETF incluye la categoría *éxito terapéutico parcial* como un *objetivo terapéutico secundario* en la clasificación que sugiere en su propuesta de consenso (véase a continuación Otros criterios y aspectos del resultado) (véanse la fig. 1 y la tabla 1). Esta decisión también tiene en cuenta que, en el pasado, una gran cantidad de estudios centrados en diferentes razas caninas con epilepsia de diferentes grados de severidad sólo han comunicado remisiones inducidas por los

fármacos antiepilépticos durante 1-3 años en el 15-24% de los perros con epilepsia idiopática.^{11,12,14}

La categoría adicional *éxito terapéutico parcial* considera que una reducción de la frecuencia y la severidad de las crisis y la prevención de crisis agrupadas o estado epiléptico pueden ser de relevancia clínica en los pacientes veterinarios (véanse la fig. 1 y la tabla 1). Con respecto al impacto de la frecuencia de las crisis, es difícil establecer un límite basado en un porcentaje para el éxito parcial, porque para ello es necesario tener en cuenta la frecuencia basal de las crisis. La experiencia de los neurólogos veterinarios sugiere que los cuidadores y los propietarios los pacientes, a menudo, consideran que menos de 1 crisis cada más de 3 meses es aceptable.¹⁵ De modo que, dependiendo de la frecuencia de las crisis previa al tratamiento, una reducción de su densidad a un intervalo de tiempo específico (por ej., 1 crisis cada 3 meses) puede ser considerada un efecto relevante. También puede resultar un éxito terapéutico clínicamente significativo una reducción de la severidad de las crisis, por ejemplo, si evita que las crisis epilépticas focales se vuelvan generalizadas. Por otra parte, la prevención de las crisis agrupadas o el estado epiléptico puede afectar notoriamente la calidad de vida del paciente y su propietario.

El éxito terapéutico parcial puede tener mucha relevancia clínica en los pacientes caninos y felinos y también influye en la decisión del propietario acerca de la eutanasia. A pesar de esto, el IVETF propone aplicar la definición de la ILAE para los pacientes veterinarios y considerar la epilepsia como farmacoresistente cuando no se alcanza el estado libre de crisis con 2 ensayos terapéuticos. No obstante, respecto de cada paciente en el que se ha diagnosticado epilepsia farmacoresistente, sugiere indicar si hubo evidencia de éxito terapéutico parcial, como se indica antes.

Por otra parte, debería considerarse que puede haber una razonable esperanza de alcanzar el estado libre de crisis incluso en los pacientes en los que han fracasado varios ensayos terapéuticos. Diferentes grupos de investigación que han trabajado con pacientes humanos han comunicado evidencias al respecto.¹⁶⁻¹⁸ Negligan y colaboradores¹⁷ concluyeron que



Fig. 1

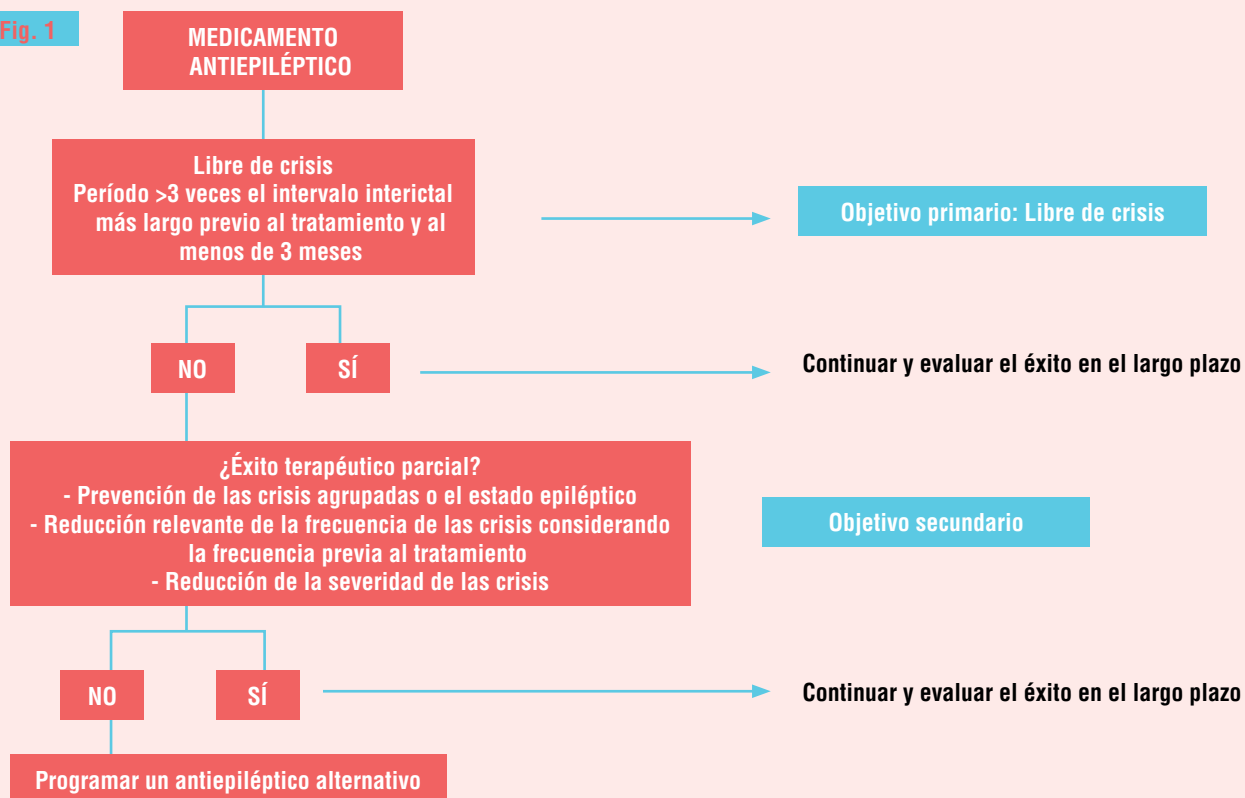


Figura 1. Categorización del control de las crisis. El objetivo primario del manejo terapéutico de los pacientes epilépticos caninos y felinos es el estado libre de crisis. La categoría adicional de éxito terapéutico parcial toma en cuenta la prevención de crisis agrupadas o estado epiléptico y una reducción de la frecuencia y la severidad de las crisis, lo que puede ser de relevancia clínica en los pacientes veterinarios.

Tabla 1. Categorización de resultados en pacientes individuales

Categorías: control de las crisis
1. Libre de crisis
2. Las crisis continúan con éxito terapéutico parcial (especificar: reducción de la frecuencia de las crisis, incluida información sobre la incidencia y la severidad de las crisis, o reducción de la frecuencia de las crisis agrupadas y el estado epiléptico)
3. Las crisis continúan sin éxito terapéutico parcial
4. Indeterminada (especificar la razón)
Categorías: tolerabilidad
A. Sin efectos adversos
B. Con efectos adversos
C. Tratamiento no tolerado (efectos adversos sustanciales que llevan a la interrupción del tratamiento)
D. Indeterminado (especificar razón)

Considerar que el éxito del tratamiento debería ser evaluado en el corto y el largo plazo y debería ser indicado como se describe en el texto. La información acerca de los resultados siempre debería incluir información sobre el régimen terapéutico. Tabla modificada de Kwan y colaboradores.¹



cerca de la mitad de los pacientes con aparente farmacoresistencia pueden tener mejorías relevantes en el control de las crisis con cambios adicionales de la medicación. Sobre la base de estos hallazgos sugirieron que la definición propuesta por la ILAE podría ser demasiado restrictiva.¹⁷ Otro estudio indicó que la epilepsia que se inicia en la niñez podría necesitar consideraciones específicas, ya que el 51% de los pacientes farmacoresistentes entraron en remisión después de 5 años de tratamiento.¹⁸ A pesar de que en medicina veterinaria faltan datos integrales sobre esta cuestión, el IVETF piensa que es importante evitar una clasificación temprana de la epilepsia farmacoresistente, porque podría tener un impacto negativo sobre el esfuerzo del veterinario para continuar con ensayos terapéuticos en pacientes individuales. Por lo tanto, este grupo sugiere usar el término *resistente siempre junto al nombre específico del fármaco antiepiléptico utilizado*, por ejemplo, resistente al fenobarbital, resistente al bromuro o resistente a la imepitoína.^{19,20}

La definición de la ILAE sugiere “un esquema farmacológico antiepiléptico apropiadamente elegido” como presupuesto para las conclusiones acerca del resultado.¹ En pacientes humanos, el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos, así como también los resultados de los estudios clínicos, sientan las bases para las pautas generales de tratamiento, que incluyen drogas antiepilépticas de primera línea, drogas antiepilépticas adyuvantes, drogas antiepilépticas de segunda línea y drogas antiepilépticas que podrían empeorar el cuadro de los pacientes con distintos tipos de crisis y síndromes epilépticos.^{21,22} Desafortunadamente, en medicina veterinaria, no se sabe mucho sobre la forma en que los diversos tipos de crisis y las epilepsias con diferentes etiologías responden a los medicamentos. A pesar de este hecho, el IVETF propone mantener la calificación “apropiadamente elegido” en la definición (véase la propuesta de consenso sobre el tratamiento médico de la epilepsia),²³ cuando ésta se aplica a los pacientes veterinarios, ya que es de esperar un aumento del conocimiento en el futuro próximo, motivado por la necesidad de estudiar con más detalle la respuesta diferencial en subgrupos de pacientes y en caninos versus felinos.

Los criterios para un ensayo adecuado e informativo en pacientes veterinarios individuales se describen a continuación.

Otros criterios y aspectos del resultado

Impacto de las comorbilidades neurocomportamentales

Tanto estudios experimentales como estudios con pacientes humanos han propuesto la existencia de un vínculo bidireccional entre crisis epilépticas y síntomas psicológicos.²⁴ En pacientes humanos epilépticos, el incremento de la prevalencia de trastornos psiquiátricos, incluidos la deficiencia de atención por hiperactividad, la depresión y los trastornos de ansiedad, ha sido atribuido a la carga psicosocial de la epilepsia, pero también a fenómenos moleculares y celulares y alteraciones de las redes neuronales asociados con esta enfermedad. También se ha postulado que, en algunos casos, la epilepsia y sus comorbilidades son el resultado de similares mecanismos subyacentes. El impacto directo de los mecanismos fisiopatológicos de la epilepsia sobre las comorbilidades neurocomportamentales es confirmado por los hallazgos en modelos animales.²⁵ Por ahora, la información disponible en medicina veterinaria sobre las alteraciones neurocomportamentales asociadas con epilepsia es limitada. En perros con diagnóstico de epilepsia idiopática, que aún no habían sido tratados con fármacos, el desarrollo de la enfermedad resultó en un incremento de la puntuación en las escalas de miedo/ansiedad, agresión defensiva y percepción anormal.²⁶ Una vez iniciado el tratamiento farmacológico, la agresión defensiva disminuyó, mientras que otras alteraciones comportamentales se volvieron evidentes, como reactividad anormal, trastornos de apego, comportamiento demencial y comportamiento apático.²⁶ Estos datos resaltan la necesidad de evaluar el efecto del régimen terapéutico sobre el comportamiento del paciente, enfocándose particularmente en el impacto beneficioso sobre las comorbilidades neurocomportamentales. Por lo tanto, es preciso elaborar y convalidar sistemas de puntuación del comportamiento para evaluar las *comorbilidades comportamentales específicas de la epilepsia*. Los esfuerzos

de Shihab y colaboradores²⁶ y Wessmann y colaboradores²⁷ sentaron una base importante para la elaboración de tales escalas de puntuación, las que se requieren con urgencia para los pacientes caninos y felinos con diferentes tipos de epilepsia. En este contexto, el cuestionario desarrollado para el análisis del comportamiento de los Cavalier King Charles spaniel con dolor neuropático debido a malformación de Chiari debería ser considerado un ejemplo de cuestionario adaptado a una enfermedad neurológica específica.²⁸

Hay que enfatizar que los datos deben ser recolectados antes de iniciar la terapia, porque sólo esta información basal permite distinguir las alteraciones asociadas con la enfermedad y los efectos benéficos o adversos de la medicación. Por otra parte, a pesar de que existen hallazgos controversiales, es recomendable investigar a fondo el estado endocrino del paciente, en particular si se considera que la función tiroidea puede ser alterada con el desarrollo de la epilepsia y el tratamiento con fármacos antiepilépticos y que el estado funcional de la glándula tiroidea tiene un gran impacto sobre el neurocomportamiento y la función cerebral.²⁹⁻³²

Efectos adversos

Las cuestiones relacionadas con la tolerabilidad constituyen importantes factores limitantes en el manejo terapéutico de la epilepsia en los pacientes humanos y veterinarios.^{27,33,34} Como se menciona más adelante, ellas pueden contribuir significativamente a la carga del paciente y determinar las tasas de retención farmacológica (proporción de pacientes que continúan recibiendo la misma droga en un período dado). Por este motivo, el alcance y el curso de los efectos adversos deberían ser estrechamente controlados cuando se evalúa el resultado global de un ensayo terapéutico en un paciente individual (véase la **tabla 1**). En general, es importante distinguir entre efectos relacionados con la dosis y efectos idiosincráticos, así como también entre efectos transitorios y efectos de largo plazo. Es necesaria la evaluación repetida de los efectos adversos en las fases de ajuste de las dosis, pero también durante la terapia crónica. Debe considerarse que pueden ocurrir adaptación y tolerancia selectiva a efectos adversos específicos y que el en-



vejecimiento o el desarrollo de multimorbididades pueden alterar la predisposición de cada paciente.

El objetivo farmacológico del tratamiento de la hiperexcitabilidad del sistema nervioso central es, por supuesto, propenso a ser asociado con efectos adversos sobre el mismo sistema nervioso central. Sin embargo, existen pronunciadas diferencias interindividuales en la susceptibilidad a tales efectos. Sedación o apatía y otras alteraciones comportamentales, así como también disturbios de la función motora,^{35,36} los patrones de sueño y la cognición,³⁷ se encuentran entre los efectos nerviosos centrales dependientes de la dosis, que deberían ser considerados durante el examen del paciente. Además, es necesario evaluar los efectos sistémicos, incluidos los efectos gastrointestinales. Por otra parte, es bien conocido que la exposición a drogas antiepilépticas específicas puede incrementar el riesgo de desarrollo de pancreatitis,^{38,39} hepatopatías, discrasias sanguíneas^{40,41} y reacciones dermatológicas. La introducción de un nuevo medicamento antiepiléptico debería atraer especialmente la atención porque puede aumentar el riesgo de desarrollo de un síndrome de hipersensibilidad farmacológica,⁴²⁻⁴⁵ el cual podría significar una amenaza para la vida del paciente y obligar a la modificación inmediata del régimen terapéutico.

El consumo de alimento y agua y el aumento o la pérdida de peso pueden ser afectados por los efectos periféricos y centrales de los medicamentos antiepilépticos. Es altamente recomendable introducir cuestionarios estandarizados, validados y basados en la escala visual analógica o la de Likert, que incluyan una lista de los efectos adversos frecuentes y raros, para permitir la comparación repetida durante el tratamiento. Es de particular importancia la comparación con el estado, la información y los niveles séricos previos al inicio del tratamiento farmacológico. La evaluación debería incluir exámenes de laboratorio basales y de control: lo ideal es realizar un hemograma completo, un extenso perfil de bioquímica sérica, un urianálisis y una adecuada valoración de la función hepática (ácidos biliares preprandiales y posprandiales o amoníaco). También se recomienda la evaluación de la función tiroidea, pero enfrenta desafíos específicos.

Cuando se utiliza politerapia y se evalúa la tolerabilidad de un régimen terapéutico antiepiléptico, las interacciones medicamentosas requieren especial atención. A pesar de ser un tema controversial, el IVETF recomienda un cuidadoso control del estado endocrino, ya que la función tiroidea puede ser afectada por la enfermedad o por el tratamiento y, a su vez, puede afectar la condición general del paciente, causando un gran impacto sobre el comportamiento y el peso corporal.

En caso de que los efectos adversos severos resulten en la suspensión de un abordaje terapéutico específico, este hecho debería ser documentado en los registros del paciente como "*tratamiento no tolerado*" con información acerca del medicamento específico u otro abordaje evaluado (por ej., "*fenobarbital no tolerado*").

Evaluación del impacto sobre la calidad de vida

El impacto de un tratamiento sobre la calidad de vida debería ser considerado uno de los principales factores de la evaluación del resultado del tratamiento. De modo que el manejo terapéutico puede afectar la calidad de vida de una manera dicotómica: mientras que el control de las crisis epilépticas puede mejorar la calidad de vida del paciente, los efectos adversos pueden contribuir a su deterioro.

La Organización Mundial de la Salud ha definido la calidad de vida de una persona como la percepción individual de su posición en la vida en el contexto cultural y los sistemas de valor en los cuales vive y en relación con sus metas, expectativas, estándares y preocupaciones.⁴⁶ La Sociedad Internacional para la Investigación de la Calidad de Vida considera la calidad de vida relacionada con la salud como un efecto funcional de una condición médica y/o su consecuente terapia en un paciente en particular (<http://www.isoqol.org>). Esta institución enfatiza que la calidad de vida relacionada con la salud es subjetiva y multidimensional y abarca funciones físicas y ocupacionales, el estado psicológico, la interacción social y la sensación somática. Naturalmente, el análisis de la calidad de vida en medicina veterinaria está limitado solamente a algunas dimensiones y aspectos de la lista considerada en medicina humana.

Mientras que el desarrollo de herramientas estandarizadas puede sentar una base para la valoración de los resultados comunicados en pacientes humanos, la evaluación de la calidad de vida de los pacientes veterinarios plantea un desafío aún mayor para los clínicos veterinarios, independientemente de su indicación. Por otra parte, es bien conocido que la percepción de la calidad de vida de un paciente veterinario de parte de su propietario desempeña un papel fundamental en el manejo terapéutico de su enfermedad o la toma de decisiones con respecto a la eutanasia de un paciente con epilepsia difícil de tratar o farmacorresistente.

Los problemas se vinculan con el hecho de que la calidad de vida del propietario puede ser un sesgo en la evaluación que el mismo propietario realiza acerca de la calidad de vida del paciente veterinario con epilepsia. Se ha comprobado que el cuidado de un perro con epilepsia idiopática tiene un efecto sobre la calidad de vida de su propietario.^{10,27} Por lo tanto, es de particular relevancia analizar no sólo la calidad de vida del paciente a través de cuestionarios a su propietario, sino también la calidad de vida de este último. En este contexto, debe contemplarse que la percepción del propietario acerca de la calidad de vida de su perro se correlaciona negativamente con la cantidad de trabajo requerido para cuidarlo.⁴⁷

La evaluación de la calidad de vida debería realizarse antes del inicio del tratamiento, una vez que el tratamiento está en curso y cada vez que se efectúan ajustes relacionados con las dosis o la elección de medicamentos y debería ser repetida anualmente. En el cuestionario desarrollado por Wessmann y colaboradores,²⁷ las preguntas relacionadas con el paciente se enfocan en el control de las crisis y los efectos adversos de las drogas antiepilépticas, mientras que las preguntas claves relacionadas con el propietario se refieren a las limitaciones impuestas por el cuidado de la mascota, las frustraciones, la disconformidad con los efectos adversos de los medicamentos, la ansiedad durante las crisis y la percepción del uso intrarrectal de diazepam. El trabajo de Wessmann y colaboradores²⁷ proporcionó una herramienta validada y específica para la epilepsia idiopática canina. Muñana y colaboradores⁴⁸ aplicaron una evaluación



de la calidad de vida a la eficacia y la tolerabilidad del levetiracetam como tratamiento adyuvante. El cuestionario usado en este estudio fue adaptado de uno descrito previamente por Lord y Podell.⁴⁷ Las herramientas estandarizadas para valorar la calidad de vida requieren ser evaluadas y, si fuese necesario, especificadas para las epilepsias sintomáticas y deberían ser desarrolladas para los pacientes felinos.

Ensayos terapéuticos adecuados e informativos: criterios

A fin de tener conclusiones válidas sobre resultado individual, cada ensayo terapéutico debería haber sido usado a dosis óptimas para evitar la seudoresistencia, que se define como la falta de respuesta debida a una dosificación o un régimen terapéutico inadecuados. Al igual que en medicina humana, la seudoresistencia puede tener múltiples razones en los pacientes veterinarios. Primero que todo, debería considerarse el cumplimiento por parte del propietario y, si existen dudas, deberían medirse las concentraciones séricas. Como también lo enfatizaron Kwan y colaboradores¹ para pacientes humanos, es de particular importancia garantizar una dosificación adecuada durante un tiempo suficiente y hacer esfuerzos para optimizarla mediante ajustes a dosis clínicamente eficaces y toleradas. Sobre la base de los mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos, es aconsejable controlar las concentraciones en estado estable en los pacientes veterinarios mediante muestreos en plasma y análisis de los niveles mínimos, antes de la siguiente administración. Asimismo, es altamente recomendable utilizar los métodos estandarizados de control de los niveles farmacológicos. En un estudio reciente, que comparó el efecto del momento de la recolección de la muestra sobre los niveles séricos de fenobarbital, no se observaron diferencias entre la concentración mínima y las concentraciones medidas 3 y 6 horas después de la administración, lo que indica que el momento de muestreo no es tan importante cuando el fenobarbital se administra 2 veces al día.^{49,50} Sin embargo, el momento de la toma de la muestra parece ser relevante cuando las drogas antiepilépticas comercializadas

para pacientes veterinarios han fallado en el control de las crisis y han conducido al uso de medicamentos desarrollados y comercializados para humanos. Las características farmacocinéticas de tales medicamentos antiepilépticos a menudo son subóptimas para perros y gatos y en general no han sido estudiadas en detalle en pacientes veterinarios. Por lo tanto, la elección de intervalos de administración adecuados requiere una consideración y un control cuidadosos de acuerdo con los niveles mínimos. La determinación de las concentraciones mínimas también es de particular interés si las crisis ocurren sobre todo durante la noche. Por otra parte, es necesario tener presente que los pequeños cambios en la concentración plasmática pueden afectar adversamente el resultado en un paciente individual, sin generar efectos estadísticos en una gran población en estudio.

Esto, sin embargo, también requiere conocer el rango de las concentraciones plasmáticas terapéuticas en perros y gatos, el cual no está disponible para todos los medicamentos antiepilépticos que han sido utilizados en pacientes veterinarios. Asimismo, deben considerarse las interacciones medicamentosas cuando se emplean protocolos de politerapia. Poco tiempo atrás, Muñana y colaboradores⁵¹ han reportado que la disposición del levetiracetam es significativamente alterada por la administración concurrente de fenobarbital solo o combinado con bromuro, en comparación con la coadministración de bromuro solo. Esta conclusión, en línea con hallazgos previos en perros saludables,⁵² apunta al hecho de que el fenobarbital disminuye la concentración plasmática máxima de levetiracetam y acelera su eliminación en los perros epilépticos.⁵¹ Una interacción similar ha sido demostrada entre el fenobarbital y la zonisamida.^{53,54}

Como se ha señalado anteriormente, la eliminación de las crisis es el objetivo primario del manejo de los pacientes con epilepsia. Mucho se ha debatido acerca de cuál debería ser la duración mínima de un ensayo terapéutico, lo que ha permitido sacar conclusiones acerca del estado libre de crisis en el curso de un ensayo de intervención. Se considera que este estado tiene implicaciones importantes para un paciente epiléptico humano, ya que

por ejemplo, afecta su habilidad para conducir o para trabajar en entornos específicos. En medicina veterinaria, la principal pregunta es si el ensayo clínico ha tenido la duración suficiente para ser informativo, de modo que pueda decidirse continuar con un nuevo ensayo de intervención, en el caso de una falla terapéutica. Por otra parte, la duración del ensayo tiene mucha influencia sobre el diseño de los estudios clínicos, los cuales requieren contemplar específicos aspectos éticos y de validez del ensayo, que se describen más adelante.

Un grupo de trabajo de la ILAE ha propuesto que un paciente debería ser considerado libre de crisis en respuesta a una nueva intervención, si no ha tenido crisis "durante un período al menos 3 veces mayor que el intervalo interictal más largo preintervención, en los 12 meses previos o durante 12 meses, lo que sea más largo".¹ Se ha comunicado que la evaluación durante un lapso al menos 3 veces mayor que el intervalo interictal más largo preintervención resulta en un 95% de certeza de que la frecuencia de las crisis, como mínimo, ha disminuido.¹ Sin embargo, también se ha enfatizado que esta certeza se ha alcanzado sólo en pacientes con una alta frecuencia de crisis. La propuesta del grupo de trabajo de la ILAE está basada en el principio estadístico referido como "regla de tres", que se usa para calcular los intervalos de confianza de cero eventos.^{55,56} La duración mínima de 12 meses sin crisis ha sido agregada por la ILAE con el objetivo de obtener información acerca de si el efecto clínicamente relevante ha sido sostenido.¹ Si el período libre de crisis 3 veces mayor que el intervalo interictal más largo preintervención ocurre, pero es menor que 12 meses, el resultado respecto del control de las crisis se clasificará como "indeterminado" hasta que dejen de producirse crisis durante al menos 12 meses.¹ Más recientemente, Westover y colaboradores⁵⁷ han establecido que en muchos casos podría ser razonable la "regla de tres", como definición operacional del estado libre de crisis, pero en otros casos comunes podría ser necesario un período mayor de espera. Los autores propusieron un criterio revisado para el estado libre de crisis, que denominaron "regla de tres a seis".⁵⁷ Esta sugerencia considera la probabilidad preintervención de éxito terapéutico, la que puede ser significa-



tivamente reducida en los pacientes con antecedentes de múltiples ensayos terapéuticos fallidos. En medicina veterinaria, faltan datos convalidados, por lo cual no es posible establecer conclusiones confiables sobre la probabilidad preintervención. En consecuencia, es recomendable tener en cuenta la propuesta del grupo de trabajo de la ILAE como una base para clasificar el resultado en los pacientes veterinarios. Sin embargo, las limitaciones estadísticas, que son más pronunciadas en los pacientes con una baja frecuencia de crisis, deben ser contempladas cuando se realizan conclusiones.

En este contexto, es importante tener en cuenta que se ha comunicado el desarrollo de tolerancia en pacientes caninos epilépticos durante el curso de protocolos terapéuticos crónicos. Por lo tanto, es necesario diferenciar entre tolerancia metabólica relacionada con la aceleración del metabolismo y las tasas de eliminación de los medicamentos y la tolerancia funcional relacionada con alteración de los sitios de acción de los fármacos. Mientras que la tolerancia metabólica puede ser superada al ajustar la dosificación o el intervalo de administración, esto podría no ser posible con la tolerancia funcional.

El fenómeno de tolerancia, también denominado "efecto luna de miel", puede resultar en recidivas después de un período prolongado de tratamiento farmacológico. Por ejemplo, ha sido descrito por algunos estudios de adición de levetiracetam y zonisamida.^{58,59} Sin embargo, en estos estudios, la recidiva de las crisis o el deterioro de su control sucedieron entre 2 y 8 meses después del inicio del nuevo protocolo terapéutico. Por lo tanto, en la mayoría de los casos de desarrollo de tolerancia en pacientes caninos, se debería tener en cuenta que el período libre de crisis sea al menos de 12 meses, de acuerdo con la propuesta de la ILAE, en lugar de evitar el sesgo del "efecto luna de miel" sobre las conclusiones del resultado final. No obstante, debe enfatizarse que la recidiva también puede suceder más tarde y, por esta razón, es esencial el seguimiento continuo de las crisis durante los siguientes años para poder concluir que el tratamiento ha sido exitoso en el largo plazo. Asimismo, es importante considerar que las recurrencias de las crisis durante el tratamiento podrían reflejar "la regresión

a la media", ya que los pacientes a menudo se incorporan a los ensayos cuando la frecuencia de las crisis es alta y, en los primeros meses, esa frecuencia podría reducirse debido a la fluctuación natural individual. La definición de éxito terapéutico en el corto y el largo plazo se describe en detalle más adelante (véase más adelante Criterios de resultado de los estudios clínicos).

Muchas cuestiones pueden influir en la decisión del propietario y el clínico de suspender una intervención específica. En esos casos, es de suma importancia documentar las razones de la interrupción en los registros del paciente e indicar si esa determinación se debió a desarrollo de tolerancia, falta de eficacia, falta de cumplimiento, consideraciones financieras u otras razones. Tal información será fundamental para el manejo terapéutico del paciente a lo largo del resto de su vida y tendrá particular relevancia si el individuo es reclutado en futuros estudios clínicos.

Evaluación del resultado: implicancias para los estudios clínicos

Aspectos éticos y generales

Muchos de los propietarios de perros epilépticos están muy interesados en participar de ensayos clínicos de nuevos protocolos y fármacos antiepilépticos. Este interés surge de las fallas de los fármacos antiepilépticos actualmente disponibles y las preocupaciones acerca de los posibles efectos secundarios del tratamiento.^{12,60-62} Existe un consenso general respecto de que un ensayo clínico informativo de un fármaco antiepiléptico debería ser controlado, doble ciego y aleatorizado para alcanzar un alto nivel de evidencia⁶³ y para ajustar el efecto placebo, el cual puede ser en promedio del 30%⁶⁴ y ha sido explicado por las fluctuaciones naturales de la frecuencia de las crisis; pero el subregistro de las crisis hacia el final de la prueba o la selección inadecuada de pacientes también pueden aumentar la variabilidad de los resultados clínicos.^{65,66}

Esto plantea varias cuestiones éticas que son de relevancia para los perros epilépticos y sus propietarios. En particular, existe la preocupación de que la participación en estudios clínicos controlados

con placebo pueda hacer perder la oportunidad de éxito del siguiente ensayo terapéutico individual, ya sea por el uso del placebo o debido a los requerimientos de mantener por un largo período un protocolo ineficaz, a fin de completar el estudio con un número suficiente de sujetos experimentales, y de evaluar la frecuencia de las crisis mensualmente, dentro de un período de tratamiento fijo.

Estos problemas pueden ser abordados mediante el uso de ensayos de comparación directa con tratamiento activo y la aplicación de parámetros de resultado final que permitan puntos finales de estudio individuales. Los ensayos comparativos con tratamiento activo comparan la efectividad del fármaco en investigación con otro medicamento, usualmente una droga aprobada y con efectividad comprobada contra un placebo, que se considera el estándar de oro para la indicación específica (control activo; por ej., fenobarbital).⁶⁷ Este abordaje debería proveer a cada participante del estudio de un medicamento antiepiléptico altamente efectivo, pero tiene la desventaja de que el grupo intervenido tiene menos diferencias con el grupo control que con el grupo placebo, y se requiere un mayor número de participantes para la demostración de cambios más pequeños. La evaluación del resultado en los estudios clínicos requiere la definición de medidas primarias del resultado claramente establecidas. La principal medida del resultado en los ensayos de fármacos antiepilépticos es la eficacia, definida por la influencia del medicamento sobre la ocurrencia de las crisis, pero la tolerabilidad, la calidad de vida y las tasas de adherencia y permanencia en el tratamiento también deberían ser evaluadas en los ensayos clínicos informativos.⁶⁵

El uso de parámetros de resultado individuales, los cuales definen los puntos finales individuales del estudio, será posible si los estudios clínicos apuntan al estado libre de crisis.¹ Esto ha sido sugerido en medicina humana para un largo período (por ej., tiempo hasta la primera crisis, tiempo hasta la crisis número x o criterio de resultado centrado en el paciente individual, incluidos los aspectos de la tolerabilidad), pero estos parámetros de resultado rara vez son utilizados en los estudios clínicos y deberían ser convalidados para los pacientes veterinarios.^{65,66,68}



Una descripción más detallada sobre los aspectos generales del diseño de los estudios clínicos está más allá del alcance de este artículo. Esta propuesta de consenso se enfoca en los parámetros de resultado y se refiere brevemente a los diferentes tipos de estudios clínicos porque el diseño del estudio y los criterios de inclusión afectan la evaluación del resultado.

Tipos de estudios clínicos

Los estudios clínicos de terapia con fármacos antiepilépticos deberían describir claramente el objetivo y la población en la que enfoca el estudio. Los dos diferentes tipos de ensayo son: 1) evaluación de la monoterapia con un fármaco antiepiléptico y 2) evaluación de la terapia adyuvante con un fármaco antiepiléptico adicional. Las poblaciones en las que se enfocan ambos diseños difieren en la cronicidad y la probabilidad de un resultado final positivo: la evaluación de la monoterapia con un fármaco antiepiléptico se enfoca en los pacientes con epilepsia de inicio reciente, mientras que la población de los estudios que evalúan la terapia adyuvante con un fármaco antiepiléptico adicional está constituida por pacientes con antecedentes de crisis recurrentes por períodos prolongados, incluso de varios años, y probada refractariedad a varios fármacos antiepilépticos. Los estudios controlados y aleatorizados con inclusión de un grupo control proveen altos niveles de evidencia y son preferibles a los estudios pilotos abiertos y no controlados de eficacia de los fármacos antiepilépticos. En estos últimos, cada paciente sirve como su propio control y la frecuencia de las crisis durante el período de intervención se valora en función de un período basal comparable. Los estudios abiertos y no controlados no pueden diferenciar los efectos del fármaco, las fluctuaciones naturales de la enfermedad (respuesta placebo) y las influencias sistémicas, como por ejemplo, la intensificación de los cuidados al paciente durante el período de tratamiento, lo que podría afectar la frecuencia de las crisis. Aun así, los estudios pilotos abiertos y no controlados permiten establecer conclusiones preliminares sobre la potencial eficacia del fármaco en investigación y pueden proveer datos estadísticos basales para calcular el tamaño que debe tener la muestra a fin de llevar a cabo estudios

clínicos controlados con una adecuada potencia estadística. La principal razón por la cual los estudios clínicos aleatorizados y controlados fallan en mostrar un efecto existente es la inadecuada potencia estadística causada por una alta tasa de deserción, una cantidad insuficiente de pacientes en el grupo tratado y el grupo control como para mostrar un efecto de un tamaño dado, o altas respuestas del grupo placebo.^{48,64} La selección de los pacientes contribuye a la variación entre y dentro de los grupos de tratamiento y se describe más adelante como parte de los criterios de inclusión. Los estudios clínicos acerca de la epilepsia también difieren significativamente en los tipos de controles que son utilizados. Éstos deberían ser claramente descritos para facilitar la interpretación de los resultados. Se reconocen cuatro tipos diferentes de controles: 1) placebo, que debería tener un aspecto similar al medicamento; 2) seudoplacebo, que significa que el grupo control recibe una dosis baja de la droga activa, que podría no ser efectiva; 3) control activo (control positivo; tratamiento del grupo control con una droga efectiva; ensayo comparativo con tratamiento activo); 4) seudocontrol (grupo control sin ningún tratamiento; también denominado control negativo).⁶⁹ A menudo, los ensayos con control activo son, por razones éticas, la única opción en pacientes con epilepsia de inicio reciente.⁶⁷ De acuerdo con este concepto, Boothe y colaboradores⁷⁰ han desarrollado un ensayo comparativo con tratamiento activo, que evaluó la eficacia y la tolerabilidad del fenobarbital y el bromuro como monoterapia inicial. Durante el desarrollo de la imepitoína como un nuevo antiepiléptico para caninos, se han realizado muchos tipos de ensayos en perros epilépticos:¹⁹ 1) un ensayo abierto y no controlado, que comparó la imepitoína con el fenobarbital y la primidona en perros diagnosticados recientemente con epilepsia; 2) un ensayo abierto y no controlado, comparó la imepitoína o el bromuro de potasio como terapia adicional en perros resistentes al tratamiento con fenobarbital y primidona; 3) un ensayo aleatorizado y controlado con imepitoína versus seudoplacebo (dosis baja de imepitoína); 4) un ensayo aleatorizado y controlado con imepitoína versus primidona; y 5) un ensayo aleatorizado y controlado con imepitoína versus fenobarbital.

El último tipo de ensayo fue utilizado en un trabajo de campo para la aprobación de la imepitoína por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por su sigla en inglés).²⁰ Un ensayo aleatorizado y controlado con placebo está en progreso para su aprobación en Estados Unidos. Como alternativa, el uso de controles históricos es intensamente discutido en medicina humana.^{71,72} Sin embargo, debido a las alteraciones de las poblaciones en estudio y las tasas del efecto placebo a lo largo del tiempo y al pronunciado impacto de los sitios de estudio sobre el resultado, el uso de controles históricos también se enfrenta a problemas importantes. En medicina veterinaria, la escasez de estudios bien controlados representa otra limitación. En general, los pacientes deberían ser asignados al grupo de tratamiento y el grupo control de un modo ciego y aleatorizado para evitar cualquier sesgo en la selección. Sin embargo, puede estar justificada la estratificación de los grupos de tratamiento de acuerdo con la gravedad de la enfermedad y otros parámetros (por ej., diagnóstico, tipo de crisis, aparición de crisis agrupadas, edad de inicio, duración de las crisis antes del tratamiento, raza). Por otra parte, deben aplicarse estrictos criterios de inclusión y exclusión teniendo en cuenta tales parámetros y definiendo claramente la población en estudio (tabla 2).

En este contexto, debería mencionarse que el tipo de estudio preferido varía de acuerdo con la intención del investigador, que puede ser una entidad regulador, una compañía farmacéutica o un clínico que trata a sus propios pacientes. La Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA, por su sigla en inglés) de Estados Unidos a menudo requiere pruebas estadísticas de superioridad a una droga con eficacia conocida, mientras que la EMA requiere pruebas de no inferioridad.

Criterios de resultado de los estudios clínicos

En los pacientes humanos con epilepsias de diferentes etiologías y distintos tipos de crisis existen enormes diferencias en la capacidad de respuesta a los diversos tratamientos, mientras que en neurología veterinaria hay pocos datos disponibles con respecto a los diferentes tipos de epilepsia o síndromes epilépticos



Tabla 2. Criterios de inclusión más importantes que pueden afectar el resultado

Criterios para el diagnóstico de la epilepsia	Cómo se excluyen otros eventos episódicos (discinesias paroxísticas, temblores, colapso episódico, etc.) que probablemente no respondan a los medicamentos antiepilépticos
Criterios para restringir la población en estudio a grupos de pacientes específicos, epilepsias específicas de raza o etiologías específicas	<p>Por ejemplo, si la restricción a pacientes con epilepsia idiopática implica definir medidas y exámenes específicos realizados para excluir otras causas de epilepsia, que se sabe influyen en el resultado de forma significativa. Estos criterios deberían seguir los requisitos para el diagnóstico de la epilepsia idiopática, tal como se define en una declaración de consenso separada</p> <p>Descripción de un patrón específico de farmacorresistencia de la población en estudio, como por ejemplo, resistencia al fenobarbital, el bromuro de potasio, la imepitoína, el levetiracetam etc. La definición de farmacorresistencia debería seguir los consensos previos en este documento, que podrían incluir la definición de la concentración sérica mínima, los requisitos para la medición de los niveles mínimos y la definición de los períodos en estado estable que se consideren necesarios sobre la base del mecanismo de acción del medicamento específico para el que se define farmacorresistencia</p>
Criterios para restringir la población en estudio a una etapa específica de la enfermedad	<p>Criterios para restringir la población en estudio a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ensayos de fármacos antiepilépticos en pacientes con epilepsia de inicio reciente, o • ensayos de fármacos antiepilépticos en pacientes con epilepsia refractaria crónica
Criterios para la evaluación farmacológica previa en ensayos de fármacos antiepilépticos en pacientes con epilepsia crónica	Definición de los datos basales (por ej., diario de crisis prospectivo y retrospectivo, por escrito) y la duración del período basal para la evaluación de la mediana de la frecuencia de crisis pretratamiento, la frecuencia de las crisis agrupadas o el mayor intervalo libre de crisis durante el año anterior a la inclusión en el estudio
Gabapentina	Sedación Ataxia
Criterios para restringir la población en estudio a pacientes sin enfermedad sistémica grave, que probablemente pueda afectar el resultados	Por ejemplo, excluir enfermedad hepática, renal o endocrina preexistente

específicos de raza. Hay acuerdo general en que el aumento del conocimiento sólo puede lograrse aplicando rigurosos criterios de inclusión y puntos finales específicos, los que definen claramente a los grupos bajo investigación y, además, establecen la base para los grandes estudios multicéntricos con una potencia estadística adecuada. Los criterios de inclusión y los parámetros de resultado deben ser idénticos para el grupo tratado y el grupo control, a fin de evitar cualquier sesgo que pueda influir en la evaluación del resultado. Los criterios de inclusión más importantes que pueden condicionar el resultado de los estudios clínicos se esbozan brevemente en la **tabla 2**, mientras

que la mayor descripción se centra en los parámetros específicos de resultado.

Respecto de los criterios de resultado se recomienda tener en cuenta todas las categorías descritas anteriormente para pacientes individuales y aplicar herramientas de evaluación estandarizadas para el análisis. Por lo tanto, la evaluación del resultado no debería valorar solamente el impacto sobre las crisis (eficacia), sino también los efectos adversos (tolerabilidad) y el impacto de la intervención sobre las comorbilidades comportamentales y la calidad de vida del paciente y el propietario (**tabla 3**). En cuanto a la tolerabilidad, si un paciente abandona prematuramente el ensayo, deberían pro-

verse datos detallados sobre las razones por las que lo hizo. Además, la tasa de retención es un parámetro clínico relevante, que refleja el porcentaje de pacientes que adhieren al tratamiento después de períodos terapéuticos prolongados, y por lo tanto, se considera un parámetro útil para la evaluación combinada de eficacia, tolerabilidad e, incluso, calidad de vida. En relación con el impacto de la intervención terapéutica sobre las crisis, deberían recolectarse tantos datos como sea posible. Éstos deberían incluir el número total de crisis y los días con crisis para calcular la mediana de su frecuencia, su frecuencia diaria y los intervalos libres de crisis (días). También deberían



Tabla 3. Resumen de los parámetros de resultado primarios, que son aplicables a los estudios clínicos y resaltan diferentes aspectos de la enfermedad*

Eficacia	
Criterios de valoración convencionales	Período de tratamiento fijo
Tasa libre de crisis [†]	No requiere datos basales de referencia
Corto plazo	24 semanas
Largo plazo	48 semanas a 3 años
Reducción de la mediana de la frecuencia de crisis [‡]	Requiere datos basales de referencia
Tasa de respuesta (porcentaje de pacientes que responden)	Requiere datos basales de referencia
Puntos finales individuales	
Tiempo hasta la primera crisis	Sobre la base del intervalo interictal
Tiempo hasta la segunda crisis	
Tiempo a la crisis x	
Criterio de resultado predefinido centrado en el paciente	Evaluable individualmente
Tolerabilidad	
Efectos adversos	A ser evaluados; también analizar el número y las razones del abandono
Calidad de vida	
Del paciente	Son necesarias escalas de puntuación convalidadas
Del propietario	Grupos control importantes
Tasa de retención	Aplicable a estudios a largo plazo

* Modificada de las referencias 65, 66 y 73.

[†] Es necesario especificar la confiabilidad de la evaluación de: A) estado libre de crisis generalizadas, o B) estado libre de crisis focales y generalizadas.

[‡] Una reducción de la mediana de la frecuencia de las crisis $\geq 50\%$, a menudo no tiene relevancia clínica

ser incluidos parámetros adicionales, que permitan evaluar la severidad, como ocurrencia de crisis agrupadas y número promedio de crisis por cada serie, estado epiléptico, crisis focales versus generalizadas, gravedad y duración de los signos posictales. En función de ellos podría analizarse el resultado de acuerdo con las recomendaciones actuales en medicina humana. En las personas, los parámetros primarios convencionales de resultado son la tasa libre de crisis, la mediana de su frecuencia y la tasa de respuesta, entendiendo que un paciente que responde a una droga presenta una reducción de las crisis $>50\%$. Sin embargo, este punto también es alcanzado por

varios pacientes del grupo placebo y se considera generalmente como muy débil, por lo que muchos estudios clínicos prefieren una reducción de la frecuencia de las crisis $\geq 75\%$. Cabe señalar que la tasa de respuesta podría no ser parámetro de resultado clínicamente significativo, mientras que la evaluación de la tasa libre de crisis es un parámetro de resultado sólido, independiente de los datos basales de referencia y clínicamente relevante. Las actuales pautas de la ILAE requieren una diferencia absoluta $\geq 20\%$ entre los grupos estudiados para la comprobación de un resultado positivo clínicamente relevante.^{73,74} En medicina veterinaria, aún se discute si una diferencia del 20% en

el resultado constituye una diferencia clínicamente relevante. La **tabla 3** presenta un resumen de los criterios de resultado, que actualmente son discutidos en medicina humana y resaltan diferentes aspectos de la enfermedad. Los protocolos de estudio y los esquemas de evaluación también deberían recoger información sobre los factores o eventos que precipitan supuestas crisis (por ej., ausencia del propietario, ejercicio excesivo, encierro en el canil).

El IVETF llegó a un consenso respecto de que son preferibles los puntos finales individuales definidos sobre la base de la frecuencia de las crisis previa al tratamiento y que los diseños de los estudios debe-



rían ser desarrollados y convalidados de acuerdo con lo sugerido para los ensayos con fármacos antiepilépticos en pacientes humanos.¹ El punto final preferido fue la definición de éxito a corto plazo como un período libre de crisis 3 veces superior al intervalo interictal más largo (días) del año precedente al estudio y con una duración mínima de 3 meses (tiempo hasta la primera crisis).^{1,65,66} Por lo tanto, si el estado libre de crisis no se logra, el tiempo transcurrido hasta la siguiente crisis se considera un parámetro de resultado alternativo para los ensayos de adición en pacientes con epilepsia crónica refractaria.^{1,65} En este contexto, cualquier paciente con crisis continuas después de la fase de ajuste será clasificado como tratamiento fallido y podrá abandonar el estudio. Consecuentemente, los pacientes con una completa remisión de las crisis o un período interictal equivalente a 3 veces el intervalo más largo previo al ingreso al estudio y con una duración mínima de 3 meses serán considerados tratamiento exitoso, tras lo cual el ensayo debería proseguir para analizar la tasa libre de crisis (por ej., el porcentaje de pacientes con períodos libres de crisis de corto o largo plazo).⁶⁷

El uso del estado libre de crisis como parámetro de resultado primario sigue las recomendaciones vigentes de la ILAE y ha sido exitosamente aplicado en un estudio veterinario con pacientes con epilepsia de inicio reciente (resultado descrito como porcentaje libre de crisis, corto plazo).⁷⁰ Dadas las diferencias de abordaje entre los grupos estudiados en lo que se refiere a frecuencia de las crisis, crisis diarias, severidad de las crisis, crisis agrupadas o estado epiléptico durante un período fijo, en los estudios clínicos deberían contemplarse parámetros de resultado secundarios, que puedan definir y describir el éxito terapéutico parcial en los pacientes con epilepsia crónica que participan de ensayos de adición de medicamentos antiepilépticos y en los que el estado libre de crisis puede ser difícil de alcanzar.

Aún persisten interrogantes, tales como la definición del éxito del tratamiento a corto y largo plazo y si el estado de libre de crisis puede ser una meta realista en pacientes con epilepsia crónica que reciben politerapia con antiepilépticos. Existe consenso en cuanto a que los estudios con pacientes humanos cuya duración

mínima es de 24 semanas sólo evalúan la respuesta a los antiepilépticos en el corto plazo, son objeto del efecto luna de miel y no predicen adecuadamente el resultado a largo plazo después de 1, 2 o 5 años de tratamiento. Por lo tanto, se justifica el seguimiento de los pacientes durante 1 año o más tiempo, si fuese necesario. La calidad de vida de los perros y sus propietarios, los efectos adversos que afectan la tolerabilidad, la tasa de retención de fármacos antiepilépticos, la tasa de supervivencia y el número y los costos de las visitas al veterinario son otros parámetros de resultado que, además de la frecuencia de las crisis, podrían ser específicamente aplicables a los estudios clínicos de largo plazo con pacientes veterinarios, debido a la corta expectativa de vida de los perros y gatos, en comparación con la de los humanos, y el vínculo entre humanos y animales, que es afectado por la enfermedad. También persisten interrogantes sobre la forma confiable de evaluar las crisis focales en los estudios clínicos con pacientes veterinarios. ¿Estas crisis pueden ser contabilizadas y evaluadas de manera confiable en los estudios clínicos con pacientes veterinarios sin el uso de herramientas invasivas basadas en el EEG? ¿La mejoría en las crisis generalizadas, pero no en las focales, debería ser catalogada como un resultado positivo (éxito terapéutico parcial)? Estas preguntas son especialmente importantes si el estado libre de crisis es aplicado como parámetro de resultado primario.

Otro punto importante a ser discutido es si debería intentarse la estratificación del grupo tratado y el grupo control según la ocurrencia de crisis agrupadas, la raza y la edad de inicio de las crisis. Específicamente, la frecuencia de aparición de crisis agrupadas parece caracterizar a una subpoblación de pacientes veterinarios con epilepsia idiopática difícil de tratar.^{12,62,75} Al parecer, hay diferencias en el curso natural de la epilepsia entre ciertas razas de perros, mientras que el impacto de otros factores (por ej., un trauma craneoencefálico previo) sobre el resultado aún necesita ser definido. Sin embargo, una descripción más detallada sobre los aspectos generales del diseño de los estudios clínicos y la influencia de dicho diseño sobre la evaluación del resultado está más allá del alcance de este documento y será provisto en una publicación separada.

Referencias

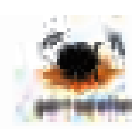
1. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069–77.
2. Tellez-Zenteno JF, Hernandez-Ronquillo L, Buckley S, Zahagun R, Rizvi S. A validation of the new definition of drug-resistant epilepsy by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(6):829–34.
3. Balosso S, Liu J, Bianchi ME, Vezzani A. Disulfide-containing high mobility group box-1 promotes N-methyl-D-aspartate receptor function and excitotoxicity by activating Toll-like receptor 4-dependent signaling in hippocampal neurons. *Antioxid Redox Signal*. 2014;21(12):1726–40.
4. Balosso S, Maroso M, Sanchez-Alavez M, Ravizza T, Frasca A, Bartfai T, et al. A novel non-transcriptional pathway mediates the proconvulsive effects of interleukin-1beta. *Brain*. 2008;131(Pt 12):3256–65.
5. Librizzi L, Noe F, Vezzani A, de Curtis M, Ravizza T. Seizure-induced brain-borne inflammation sustains seizure recurrence and blood-brain barrier damage. *Ann Neurol*. 2012;72(1):82–90.
6. Wilcox KS, Vezzani A. Does brain inflammation mediate pathological outcomes in epilepsy? *Adv Exp Med Biol*. 2014;813:169–83.
7. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, Bateman LM, Bird J, Bleasel A, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2013;12(10):966–77.
8. Shankar R, Cox D, Jalihal V, Brown S, Hanna J, McLean B. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): development of a safety checklist. *Seizure*. 2013;22(10):812–7.
9. Fredso N, Koch BC, Toft N, Berendt M. Risk factors for survival in a university hospital population of dogs with epilepsy. *J Vet Intern Med*. 2014;28(6):1782–8.
10. Berendt M, Gredal H, Ersboll AK, Alving J. Premature death, risk factors, and life patterns in dogs with epilepsy. *J Vet Intern Med*. 2007;21(4):754–9



11. Gullov CH, Toft N, Berendt M. A longitudinal study of survival in Belgian Shepherds with genetic epilepsy. *J Vet Intern Med.* 2012;26(5):1115–20.
12. Hülsmeier V, Zimmermann R, Brauer C, Sauter-Louis C, Fischer A. Epilepsy in Border Collies: clinical manifestation, outcome, and mode of inheritance. *J Vet Intern Med.* 2010;24(1):171–8.
13. Scorza CA, Calderazzo L, Cavalheiro EA, Scorza FA, Cysneiros RM. Sudden unexpected death in dogs with epilepsy: risks versus benefits of omega-3 fatty acid supplementation for man's best friend. *Epilepsy Behav.* 2013;27(3):508–9.
14. Berendt M, Gredal H, Pedersen LG, Alban L, Alving J. A cross-sectional study of epilepsy in Danish Labrador Retrievers: prevalence and selected risk factors. *J Vet Intern Med.* 2002;16(3):262–8.
15. Chang Y, Mellor DJ, Anderson TJ. Idiopathic epilepsy in dogs: owners' perspectives on management with phenobarbitone and/or potassium bromide. *J Small Anim Pract.* 2006;47(10):574–81.
16. Callaghan B, Schlesinger M, Rodemer W, Pollard J, Hesdorffer D, Allen Hauser W, et al. Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy population followed prospectively. *Epilepsia.* 2011;52(3):619–26.
17. Neligan A, Bell GS, Elsayed M, Sander JW, Shorvon SD. Treatment changes in a cohort of people with apparently drug-resistant epilepsy: an extended follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(8):810–3.
18. Sillanpää M, Schmidt D. Is incident drug-resistance of childhood-onset epilepsy reversible? A long-term follow-up study. *Brain.* 2012;135(Pt 7):2256–62.
19. Rundfeldt C, Loscher W. The pharmacology of imepitoin: the first partial benzodiazepine receptor agonist developed for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs.* 2014;28(1):29–43.
20. Tipold A, Keefe TJ, Loscher W, Rundfeldt C, de Vries F. Clinical efficacy and safety of imepitoin in comparison with phenobarbital for the control of idiopathic epilepsy in dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 2015;38(2):160–8.
21. Cross HJ, Kurlemann G. Current Recommendations for Children. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2013.
22. Klamer S, Singh A, Gil-Nagel A, Krämer G, French J, Lerche H. Current Recommendations, Guidelines, and Expert Views of Practical Anticonvulsant Therapy. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2013.
23. Bhatti S, De Risio L, Muñana KR, Penderis J, Stein V, Tipold A, et al. International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe. *BMC Vet Res.* 2015.
24. Tang V, Michaelis R, Kwan P. Psychobehavioral therapy for epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014;32:147–55.
25. Stafstrom CE. Epilepsy comorbidities: how can animal models help? *Adv Exp Med Biol.* 2014;813:273–81.
26. Shihab N, Bowen J, Volk HA. Behavioral changes in dogs associated with the development of idiopathic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2011;21(2):160–7.
27. Wessmann A, Volk HA, Parkin T, Ortega M, Anderson TJ. Evaluation of quality of life in dogs with idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med.* 2014;28(2):510–4.
28. Rutherford L, Wessmann A, Rusbridge C, McGonnell IM, Abeyesinghe S, Burn C, et al. Questionnaire-based behaviour analysis of Cavalier King Charles spaniels with neuropathic pain due to Chiari-like malformation and syringomyelia. *Vet J.* 2012;194(3):294–8.
29. Olmez I, Moses H, Sriram S, Kirshner H, Lagrange AH, Pawate S. Diagnostic and therapeutic aspects of Hashimoto's encephalopathy. *J Neurol Sci.* 2013;331(1-2):67–71.
30. Pancotto T, Rossmelstl JH, Panciera DL, Zimmerman KL. Blood-brain-barrier disruption in chronic canine hypothyroidism. *Vet Clin Pathol.* 2010;39(4):485–93.
31. Von Klopmann T, Boettcher IC, Rotermond A, Rohn K, Tipold A. Euthyroid sick syndrome in dogs with idiopathic epilepsy before treatment with anticonvulsant drugs. *J Vet Intern Med.* 2006;3:516–22.
32. Yilmaz U, Yilmaz TS, Akinci G, Korkmaz HA, Tekgul H. The effect of anti-epileptic drugs on thyroid function in children. *Seizure.* 2014;23(1):29–35.
33. Eddy CM, Rickards HE, Cavanna AE. Behavioral adverse effects of antiepileptic drugs in epilepsy. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32(3):362–75.
34. Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 2007;48(7):1223–44.
35. Steinmetz S, Tipold A, Bilzer T, Schenk HC. Transient neuromyopathy after bromide intoxication in a dog with idiopathic epilepsy. *Ir Vet J.* 2012;65(1):19.
36. Baird-Heinz HE, Van Schoick AL, Pelisor FR, Ranivand L, Hungerford LL. A systematic review of the safety of potassium bromide in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2012;240(6):705–15.
37. Kube SA, Vernau KM, LeCouteur RA. Dyskinesia associated with oral phenobarbital administration in a dog. *J Vet Intern Med.* 2006;20(5):1238–40.
38. Gaskill CL, Cribb AE. Pancreatitis associated with potassium bromide/phenobarbital combination therapy in epileptic dogs. *Can Vet J.* 2000;41(7):555–8.
39. Dewey CW, Cerda-Gonzalez S, Levine JM, Badgley BL, Ducote JM, Silver GM, et al. Pregabalin as an adjunct to phenobarbital, potassium bromide, or a combination of phenobarbital and potassium bromide for treatment of dogs with suspected idiopathic epilepsy. *J Am Vet Med Assoc.* 2009;235(12):1442–9.
40. Bersan E, Volk HA, Ros C, De Risio L. Phenobarbitone-induced haematological abnormalities in idiopathic epileptic dogs: prevalence, risk factors, clinical presentation and outcome. *Vet Rec.* 2014;175(10):247.
41. Jacobs G, Calvert C, Kaufman A. Neutropenia and thrombocytopenia in three dogs treated with anticonvulsants. *J Am Vet Med Assoc.* 1998;212(5):681–4.
42. Schwartz M, Munana KR, Olby NJ. Possible drug-induced hepatopathy in a dog receiving zonisamide monotherapy for treatment of cryptogenic epilepsy. *J Vet Med Sci.* 2011;73(11):1505–8.
43. Miller ML, Center SA, Randolph JF, Lephherd ML, Cautela MA, Dewey CW. Apparent acute idiosyncratic hepatic necrosis associated with zonisamide



- administration in a dog. *J Vet Intern Med.* 2011;25(5):1156–60.
44. March PA, Hillier A, Weisbrode SE, Mattoon JS, Johnson SE, DiBartola SP, et al. Superficial necrolytic dermatitis in 11 dogs with a history of phenobarbital administration (1995-2002). *J Vet Intern Med.* 2004;18(1):65–74.
 45. Neuman MG, Cohen L, Nanau RM, Hwang PA. Genetic and immune predictors for hypersensitivity syndrome to antiepileptic drugs. *Transl Res.* 2012;159(5):397–406.
 46. WHOQOL-Group T. The World Health Organization Quality Of Life Assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med.* 1995;41(10):1403–9.
 47. Lord LK, Podell M. Owner perception of the care of long-term phenobarbital-treated epileptic dogs. *J Small Anim Pract.* 1999;40(1):11–5.
 48. Munana KR, Thomas WB, Inzana KD, Nettifee-Osborne JA, McLucas KJ, Olby NJ, et al. Evaluation of levetiracetam as adjunctive treatment for refractory canine epilepsy: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Vet Intern Med.* 2012;26(2):341–8.
 49. Levitski RE, Trepanier LA. Effect of timing of blood collection on serum phenobarbital concentrations in dogs with epilepsy. *J Am Vet Med Assoc.* 2000;217(2):200–4.
 50. Monteiro R, Anderson TJ, Innocent G, Evans NP, Penderis J. Variations in serum concentration of phenobarbitone in dogs receiving regular twice daily doses in relation to the times of administration. *Vet Rec.* 2009;165(19):556–8.
 51. Munana KR, Nettifee-Osborne JA, Papich MG. Pharmacokinetics of levetiracetam in epileptic dogs when administered concurrently with phenobarbital, bromide, or phenobarbital and bromide in combination. *J Vet Intern Med.* 2014;28:1358.
 52. Moore SA, Munana KR, Papich MG, Nettifee-Osborne JA. The pharmacokinetics of levetiracetam in healthy dogs concurrently receiving phenobarbital. *J Vet Pharmacol Ther.* 2011;34(1):31–4.
 53. Orito K, Saito M, Fukunaga K, Matsuo E, Takikawa S, Muto M, et al. Pharmacokinetics of zonisamide and drug interaction with phenobarbital in dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 2008;31(3):259–64.
 54. Chung JY, Hwang CY, Chae JS, Ahn JO, Kim TH, Seo KW, et al. Zonisamide monotherapy for idiopathic epilepsy in dogs. *N Z Vet J.* 2012;60(6):357–9.
 55. Hanley JA, Lippman-Hand A. If nothing goes wrong, is everything all right? Interpreting zero numerators. *JAMA.* 1983;249(13):1743–5.
 56. Jovanovic BD, Levy PS. A look at the rule of three. *Am Stat.* 1997;51:137–9.
 57. Westover MB, Cormier J, Bianchi MT, Shafi M, Kilbride R, Cole AJ, et al. Revising the “Rule of Three” for inferring seizure freedom. *Epilepsia.* 2012;53(2):368–76.
 58. Volk HA, Matiassek LA, Lujan Feliu-Pascual A, Platt SR, Chandler KE. The efficacy and tolerability of levetiracetam in pharmacoresistant epileptic dogs. *Vet J.* 2008;176(3):310–9.
 59. Von Klopmann T, Rambeck B, Tipold A. Prospective study of zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. *J Small Anim Pract.* 2007;48(3):134–8.
 60. Potschka H, Fischer A, von Ruden EL, Hulsmeyer V, Baumgartner W. Canine epilepsy as a translational model? *Epilepsia.* 2013;54(4):571–9.
 61. Rossmesl JH, Inzana KD. Clinical signs, risk factors, and outcomes associated with bromide toxicosis (bromism) in dogs with idiopathic epilepsy. *J Am Vet Med Assoc.* 2009;234(11):1425–31.
 62. Weissl J, Hulsmeyer V, Brauer C, Tipold A, Koskinen LL, Kyostila K, et al. Disease progression and treatment response of idiopathic epilepsy in Australian Shepherd dogs. *J Vet Intern Med.* 2012;26(1):116–25.
 63. Charalambous M, Brodbelt D, Volk HA. Treatment in canine epilepsy—a systematic review. *BMC Vet Res.* 2014;10:257.
 64. Munana KR, Zhang D, Patterson EE. Placebo effect in canine epilepsy trials. *J Vet Intern Med.* 2010;24(1):166–70.
 65. Ben-Menachem E, Sander JW, Privitera M, Gilliam F. Measuring outcomes of treatment with antiepileptic drugs in clinical trials. *Epilepsy Behav.* 2010;18(1-2):24–30.
 66. Faught E. Antiepileptic drug trials: the view from the clinic. *Epileptic Disord.* 2012;14(2):114–23.
 67. Löscher W, Schmidt D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. *Epilepsia.* 2011;52(4):657–78.
 68. French JA, Cabrera J, Emir B, Whalen E, Lu F. Designing a new proof-of-principle trial for treatment of partial seizures to demonstrate efficacy with minimal sample size and duration—a case study. *Epilepsy Res.* 2013;106(1-2):230–6.
 69. European-Medicines-Agency. International Conference on Harmonisation of Technical Requirement of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Topic E10 Note for Guidance on Choice of Control Group in Clinical Trials, vol. 96. London: CPMP/ICH; 2001.
 70. Boothe DM, Dewey C, Carpenter DM. Comparison of phenobarbital with bromide as a first-choice antiepileptic drug for treatment of epilepsy in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2012;240(9):1073–83.
 71. French JA, Wang S, Warnock B, Temkin N. Historical control monotherapy design in the treatment of epilepsy. *Epilepsia.* 2010;51(10):1936–43.
 72. Perucca E. When clinical trials make history: demonstrating efficacy of new antiepileptic drugs as monotherapy. *Epilepsia.* 2010;51(10):1933–5.
 73. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2006;47(7):1094–120.
 74. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kalviainen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2013;54(3):551–63.
 75. Packer RM, Shihab NK, Torres BB, Volk HA. Clinical risk factors associated with anti-epileptic drug responsiveness in canine epilepsy. *PLoS ONE.* 2014;9(8):e106026.



Recomendaciones del IVETF

Toma de muestras y procesamiento sistemáticos de cerebros de perros y gatos epilépticos

Kaspar Matiasek, Martí Pumarola Batlle, Marco Rosati, Francisco Fernández-Flores, Andrea Fischer, Eva Wagner, Mette Berendt, Sofie F. M. Bhatti, Luisa De Risio, Robyn G. Farquhar, Sam Long, Karen Muñana, Edward E. Patterson, Akos Pakozdy, Jacques Penderis, Simon Platt, Michael Podell, Heidrun Potschka, Clare Rusbridge, Veronika M. Stein, Andrea Tipold y Holger A. Volk*

**Sección de Neuropatología Clínica y Comparada, Centro de Medicina Clínica Veterinaria, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Alemania. E-mail: kaspar.matiasek@neuropathologie.de*

Antecedentes

Los ataques paroxísticos de tipo convulsivo son una de las causas más comunes de consulta en los servicios de neurología de animales pequeños. Con un rango de prevalencia de alrededor de 0,5 a 5% para la población canina general no referenciada, y con un mayor número de animales afectados pertenecientes a razas específicas,^{1,4} la epilepsia es un gran problema de salud que afecta severamente el rendimiento, la cognición y la conducta de perros con crisis recurrentes y, en consecuencia, la calidad de vida de animales y propietarios, tanto en el aspecto económico como en sus actividades sociales.⁵⁻⁷

Por lo tanto, el impacto clínico y socioeconómico de la epilepsia, más que la similitud semiológica y fisi-

patológica con la epilepsia humana, ha sido un disparador para la investigación clínica en este campo desde siempre. Sin embargo, los más recientes avances en imágenes, video electroencefalografía y telemetría, farmacoterapia y neurogenética han impulsado una nueva ola de entusiasmo en la epileptología entre neurólogos veterinarios.^{1,8-13}

Con algunas excepciones,^{14,15} el ritmo de avance de los logros clínicos en el diagnóstico, clasificación y manejo de los pacientes epilépticos en la práctica veterinaria no ha sido equiparado con observaciones comparables de los cambios en los tejidos asociados a epilepsia y, particularmente, aquellos cambios relacionados con la resistencia a drogas.

Los estudios de tejido cerebral de animales clínicamente afectados a

menudo son anecdóticos y raramente comprenden investigaciones acerca de los cambios causales y biomarcadores. Si bien los estudios de tejidos representan el pilar de modelos de epilepsia en ratones, las investigaciones en medicina veterinaria parecen focalizarse principalmente en los avances en la caracterización genética, y menos en los cambios anatómicos y patológicos.

Uno de los inconvenientes que impactan negativamente en la contribución neuropatológica para avanzar en el campo de la epilepsia canina y felina es la falta de líneas de consenso para el muestreo de cerebro, procesamiento de tejidos, áreas candidatas, tinciones y algoritmos. En cambio, la mayoría de los estudios emplean modos de muestreo empíricos e inconsistentes y algoritmos que

imposibilitan la reproducibilidad en otros centros y, por consiguiente, limitan el impacto científico de los datos obtenidos.

Una evaluación estandarizada de cerebros de pacientes con epilepsia debería proveer las bases para un diálogo participado entre clínicos

y patólogos, y por consiguiente requiere un cierto nivel de confianza y experiencia en ese campo específico (**tabla 1**).

Tabla 1. Umbral de niveles de habilidades en patologías cerebrales con especial referencia a la patología epiléptica

Nivel	Experiencia	Habilidades en referencias anatómicas básicas	Habilidades básicas semiológicas y neurolocalización clínica	Habilidades básicas neuropatológicas	Ejecución
0	Ninguna. <i>1er año de estudiante (Veterinaria, medicina humana, neurobiología). Técnicos no entrenados</i>	Ninguna	Ninguna	Ninguna	n.a.
I	Básicas. <i>2do año de estudiante. Técnicos entrenados.</i>	Externo: Reconocimiento del cerebro, cerebelo, tronco encefálico y regiones frontal/parietal/temporal/occipital. Interno: Distinción entre sustancia gris vs sustancia blanca.	Distinción de los signos clínicos prosencefálicos, troncales y cerebelares	Macro: Detección de malacia, malformaciones macroscópicas, lesiones de masas, hemorragias. Micro: ninguna a neuro-histología básica	Fácil, entrenamiento simple, en algunas semanas
II	Avanzado. <i>Patólogos y residentes de neurología. Estudiantes PhD. Patólogo general</i>	Reconocimiento de lobos encefálicos, regiones encefálicas más evidentes (ej.: hipocampo, tálamo, núcleos basales), tractos y regiones que contienen los núcleos esperados.	General: Neurolocalización específica basado en los signos clínicos. Específico en epilepsia: Distinción y localización de los tipos de convulsiones	General: Reconocimiento de las malformaciones básicas, efecto de masa, hemorragias, lesiones infiltrativas y neurodegeneración básica. Específico en epilepsia: Identificación histológica de los cambios estereotípicos asociados a las crisis	Exigente, entrenamiento repetido durante meses
III	Experto. A. General: <i>Neurólogo entrenado en patología. Patólogo entrenado en neurología.</i> B. Basado en el tema: <i>Neurocientífico</i>	Conocimiento detallado de la topografía y anatomía funcional especie-específica del encéfalo, incluyendo la organización de giros y folias, diferenciación de núcleos, áreas corticales y su patrón así como las conexiones por fibras, mapas de neurotransmisores, marcadores celulares y la vascularización	Capaz de neurolocalizar subregiones y núcleos	Reconocimiento y clasificación de los nombres mencionados anteriormente, más las microanomalías, diferencias citopatológicas, biomarcadores específicos de enfermedades cerebrales y desórdenes neurodegenerativos. Conocimiento y experiencia en neuropatología comparativa incluyendo los desórdenes humanos.	Exigente, entrenamiento continuo, durante años

Como nosotros aprendimos desde la evolución dicotómica de la patología de la epilepsia en humanos, el avance de la terapia quirúrgica promovió específicamente la investigación y entrenamiento en epilepsia focal y produjo una diáspora de neuropatólogos con habilidad excepcional en leer biopsias de lobectomías. Algunos de estos diagnosticadores contribuyeron decisivamente en las actividades de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (de su sigla en inglés, ILAE) y tuvieron éxito en la implementación de estudios de tejidos de vanguardia para las investigaciones en epilepsia.¹⁶⁻²¹

En un marcado contraste, el interés en patologías extrafocales aparece generalmente limitado y los intentos por fomentar el análisis retrospectivo posmortem en personas epilépticas son escasos, a menos que sean impulsados desde el aspecto forense.^{22,23} Naturalmente, los patólogos en Medicina Veterinaria se enfrentan comúnmente a muestras posmortem con información incompleta, pero con la fortuna de tener disponible el cerebro completo para su estudio. Debido a la escasez de centros con experiencia específica en patología en epilepsia, es difícil adquirir un plan de estudios dedicado al área, por lo que no es fácil disponer de expertos para el procesamiento y evaluación de casos clínicos in loco.

Estas limitaciones también son válidas para las autopsias humanas. Las evaluaciones posmortem más requeridas son llevadas a cabo por el juez de instrucción o patólogos de hospital.²³ Existe la percepción general que los neuropatólogos no necesariamente deben estar involucrados en la evaluación de casos de epilepsia hasta que los cortes histológicos están disponibles.^{23,24} Este punto de vista aumenta el riesgo de perder in-

formación esencial en el encéfalo, ya que las indicaciones propuestas para el muestreo se orientan aproximadamente por los cambios macroscópicos, lo que requiere un ojo entrenado, o a partir de la localización clínica, electrofisiológica y/o de los datos de imágenes, lo que requiere un entrenamiento especial.²⁵

El envío de cadáveres o de muestras de tejidos no fijadas posmortem para la examinación lejana por especialistas es impracticable, costoso y, por lo tanto, no factible. Consecuentemente, un progreso significativo en la patología veterinaria de la epilepsia con respecto a diagnóstico, clasificación e investigación solamente puede ser alcanzado si los procedimientos y protocolos son ampliamente disponibles y manejables en un entorno paraclínico.

Se requieren descripciones detalladas y estandarizadas, en particular para procedimientos inmediatos como la obtención del cerebro, toma de muestras desde cerebros frescos y su fijación, que pueden ser llevadas a cabo por personal con un nivel 0 de entrenamiento (**tabla 1**), pero en la misma línea pueden plantear límites esenciales para la inmediata elaboración, rendimiento diagnóstico y precisión.

Los tejidos fijados no tienen las mismas presiones de tiempo. Por lo tanto, los investigadores pueden adquirir el conocimiento neuroanatómico necesario para muestrear áreas supuestamente epileptogénicas (para definición ver **tabla 2**) y aquellas que puedan sufrir cambios secundarios^{23,24} durante el período de fijación.

Sumado a que "lo obvio" es un gran obstáculo para sostener los esfuerzos diagnósticos, los datos de los encéfalos de animales con crisis son escasos, en particular para pacientes con

extensas lesiones cerebrales estructurales identificadas en las imágenes por resonancia magnética (IRM), cirugía cerebral o autopsia. Además, es necesario enfatizar que el desencadenante de la epilepsia (lesión epileptogénica) y el tejido cerebral perilesional, no necesariamente están separados o son contiguos con la zona epileptogénica perpetuadora, lo cual se hace evidente a través del incompleto control de las crisis después de la extracción quirúrgica de la lesión.¹ En consecuencia, la restricción del examen neuropatológico a estas áreas puede no necesariamente ofrecer una visión de la patobiología de un síndrome epiléptico o de los mecanismos de resistencia a drogas.

Incluso con lesiones estructurales obvias, el profesional debería seguir el mismo procedimiento y realizar el muestreo de las mismas áreas, del mismo modo que lo haría en los casos que presentan epilepsia reactiva y epilepsia idiopática o genética.

Para no perder información relevante sobre la naturaleza de las crisis, sus posibles causas y consecuencias y sobre las comorbilidades relacionadas o no, hay 3 esquemas de muestreo a considerar: (1) muestreo basado en la evidencia, (2) muestreo sistemático y por grandes volúmenes cerebrales, (3) muestreo al azar (**tabla 3**).

El esquema 1 comprende 2 niveles diferentes de confianza. Por razones obvias, el muestreo de lesiones identificadas por medio de IRM o por examen macroscópico (tipo 1A) raramente son un problema. En cambio, la aproximación sintomatogénica al muestreo de cerebro (tipo 1B) depende de la certeza de la historia neurológica (ver abajo) y del entendimiento clínico por parte del patólogo. A los investigadores sin experiencia se les facilita desarrollar el esquema 1A y se

Tabla 2. Zonas cerebrales y definiciones importantes relacionadas con la epilepsia, adaptado de ⁵⁹

Zona epileptogénica	Región de la corteza que puede generar ataques epilépticos y cuya remoción o desconexión llevaría a un estado libre de crisis
Lesión epileptogénica	Lesión encefálica evidente, capaz de generar y sostener una crisis epiléptica
Zona excitable	Región de la corteza que genera descargas epileptiformes interictales en EEG
Zona irritativa	Región de la corteza que genera descargas epileptiformes interictales en EEG
Zona de inicio ictal/convulsión	Región donde se origina la crisis clínica
Zona sintomatogénica	Región de la corteza que genera la presentación inicial de la crisis (signos)
Zona de deficiencia funcional	Región de la corteza que en el periodo interictal es clínica y/o electrofisiológicamente anormal
Cambios ictales/postictales	Cambios de tejido inespecíficos debido a excitotoxicidad local

Tabla 3. Esquema de toma de muestra neuropatológicas

Nivel	Factor determinante	Subtipo	Reproductibilidad	Nivel de habilidad requerido
1	Evidencia	A: estructural (IRM, lesión macroscópica) B: Funcional /Sintomatogénica	Buena Buena a aceptable	0-I II-III
2	Sistemático	A: Enfermedad dependiente, ej: Epilepsia B: Enfermedad no dependiente	Buena Buena	II I
3	Aleatorio	A: Sistemático (muestreo aleatorio de distintas regiones) B: No sistemático	Aceptable a pobre. Pobre.	I 0

inclinan a tomar regiones cerebrales al azar (tipo 3A, B), independientemente de las lesiones.

Aparte de lo mencionado anteriormente para el muestreo basado en la evidencia, las directrices de autopsia para epilepsia elaboradas por el Colegio Real de Patólogos recomiendan un muestreo sistemático simple y reproducible del giro cingulado, hipocampo, giro parahipocampal, giro frontal medio, giro temporal medio y superior, núcleos caudado, putamen, globo pálido, vermis cerebeloso y hemisferios cerebelosos.²⁴ Esta selección está basada en protocolos disponibles para la evaluación de trastornos humanos neurodegenerati-

vos²⁶ y se espera que facilite la identificación de (1) causas estructurales de epilepsia; (2) cambios inducidos por epilepsia; y (3) consecuencias letales de crisis, como sucede en la Muerte Súbita Inexplicable en Epilepsia (de su sigla en inglés, SUDEP).²³ Del mismo modo, ha sido el consenso del Grupo de Trabajo Internacional de Epilepsia Veterinaria (IVETF) alentar y facilitar el muestreo sistemático de cerebros de perros y gatos epilépticos con el fin de permitir el enfoque diagnóstico estandarizado y de obtener adecuadamente tejidos para investigaciones en epilepsia. Por lo tanto, el siguiente protocolo está impulsado tanto por motivos diagnósti-

cos como por consideraciones neurobiológicas. Nosotros esperamos, en particular, facilitar estudios sobre la participación y el papel de regiones específicas para la propagación de la crisis y su semiología en perros y gatos ya que nuestra comprensión actual deriva de la sospecha de analogías con crisis en humanos y ratones.

La determinación de anomalías estructurales cerebrales en pacientes epilépticos, para ser consideradas epileptogénicas, se basan en su tipo, en la localización neuroanatómica y en la fenomenología de las crisis. El término “epileptogénico” ha sido recientemente restringido a un conjunto de patologías distintivas (por

ejemplo, tumor neuroepitelial disem-brioplástico, displasia cortical focal, cavernoma y esclerosis hipocampal). Otras patologías se denominan con mayor precisión como “típicamente epileptogénicas”.²

El hecho que la lesionectomía no elimina necesariamente las crisis¹ podría incrementar el conocimiento que la lesión principal puede solamente provocar un proceso en la corteza excitable, que puede transformarse en una zona epileptogénica o en el foco propiamente dicho. El área en la que la descarga se convierte en crisis clínica es denominada zona de inicio del ataque o de inicio del ictus, y pueden no estar contigua a la zona sintomatogénica, cuya excitación determina el tipo clínico de la crisis.

En la cirugía cerebral de la epilepsia focal, el objetivo es remover la zona epileptogénica, localizada por electroencefalografía o IRM funcional. La semiología y el curso, sin embargo, pueden estar influenciadas por las regiones del cerebro que actúan como modificadores de la crisis (por ejemplo, claustro) o propagadores (por ejemplo, hipocampo). Estas regiones no deberían dejarse sin observar, incluso en francas epilepsias estructurales, para permitir estudios patomecánicos y correlativos retrospectivos. Si el foco epiléptico primario o cualquier foco epiléptico en espejo no puede escindirse completamente, la terapia con drogas debe continuarse.¹

Con la total comprensión de la necesidad respecto a la velocidad y la eficacia de la evaluación posmortem, como así también las restricciones financieras que afectan el número de muestras que pueden ser procesadas, un muestreo completo y un banco de tejidos constituyen la base de una buena práctica de investigación

y de futuros encuentros científicos de los que se espera que impacten en el manejo de pacientes epilépticos.

Breve visión de conjunto de las principales áreas candidatas

El muestreo de epilepsia debería ser guiado por el conocimiento de la posible similitud y superposición con desórdenes compulsivos y conductuales, trastornos del sueño y desórdenes del movimiento.^{3,4} El muestreo debería extenderse desde el sistema reticular activador ascendente (SARA) y las regiones de la vía talamocortical hasta los centros motores extrapiramidales del prosencéfalo.⁵ Se conoce poco todavía acerca de la participación de ciertas regiones del cerebro en las diferentes formas de epilepsia canina y felina, aparte de las crisis orofaciales en los gatos.⁶ En esta etapa se necesitan amplios esquemas de muestreo para adquirir los datos respectivos.

En la mayoría de las especies, los cambios posictales y epileptogénicos involucran principalmente a la sustancia gris del prosencéfalo⁵ y también a las células de Purkinje cargadas de sinapsis glutamatérgicas.^{7,8} Las demandas neuroquímicas y metabólicas determinan la irritabilidad y, en consecuencia, la vulnerabilidad intrínseca a la excitotoxicidad. Cambios locales menores pueden traducirse en actividad convulsiva y desde allí propagarse a regiones excitables adyacentes o conectadas remotamente vía excitación migratoria extrasináptica o neurotransmisión. Ciertas áreas como la corteza frontal y el lobo temporal son particularmente susceptibles a generar y perpetuar crisis, y por lo tanto deberían comprender las principales regiones de interés cuando se muestrea el tejido cerebral.^{9,10}

Entre las áreas irritables, el hipocampo parece ser la estructura cerebral más comúnmente involucrada en las crisis, ya sea en forma primaria o secundaria. De este modo, su participación ocurre con diferencias regionales, funcionales e interespecíficas. Por ejemplo, en ratas con crisis activadas (kindled) y tratadas con pilocarpina, el hipocampo ventral presenta descargas tempranas y la más extensa pérdida neuronal, entre el eje septotemporal hipocampal.^{11,12} Del mismo modo el cuerpo temporovernal (TVB, de su sigla en inglés), es la zona clave para las crisis orofaciales de la epilepsia del lobo temporal del gato; es la principal zona blanco de la encefalitis límbica en humanos y gatos, y es más susceptible a la esclerosis hipocampal (HS, de su sigla en inglés) que la parte dorsal del hipocampo.¹²⁻¹⁵

La HS es definida como la pérdida de células piramidales con gliosis y parece ser uno de los cambios inductores de la epilepsia adquirida más importantes en los humanos.¹⁶ Puede resultar de lesiones hipocampales necrotizantes y no necrotizantes, por lo que no debería ser utilizada como sinónimo de necrosis hipocampal. La HS es subclasificada de acuerdo al segmento del cuerno de Ammón afectado, que puede ser evaluado correctamente solamente en secciones perpendiculares del hipocampo.¹⁷ Actualmente, la alta prevalencia de epilepsia recurrente felina sugiere un rol en la propagación de la enfermedad en esta especie.¹³ Su ocurrencia en perros epilépticos precisa mayores aclaraciones. Por lo tanto, la sospecha de HS a partir del escaneo del hipocampo¹⁸ y volumetría requiere ser sustentada por estudios tisulares.¹⁹ Otras formas de esclerosis asociada a epilepsia ocurren en la

corteza entorrinal, amígdala y la capa molecular subpial.^{20,21} Su ocurrencia y relevancia en epilepsia canina y felina queda por ser aclarada.

Debe ser tenido en cuenta que la coexistencia de HS con otras lesiones epileptogénicas (usualmente fuera del hipocampo), es denominada "patología dual", mientras que "patología doble" hace referencia a dos lesiones epileptogénicas principales, distintas de la HS.¹⁷ Si lo último ocurre junto con HS, esta situación es definida como "triple patología".²²

Dependiendo de la causa de la epilepsia y de la especie del animal, la flexura y la parte dorsomedial de la cola del hipocampo pueden contribuir al síndrome epiléptico. Es importante atenerse a la sección perpendicular a lo largo del eje longitudinal (septotemporal) del hipocampo para permitir una evaluación adecuada de los segmentos del cuerno de Ammón (CA) y del giro dentado y para la comparación entre las diferentes localizaciones del hipocampo. Lo mismo es válido para el subículo y el giro parahipocámpal, que puede aclarar si la HS está asociada con encefalopatía reactiva, como por ejemplo hipoglucemia.²³

Aunque nuestro punto de vista en este tema es incompleto, la participación del lobo temporal en epilepsia canina parece ser muy diferente al gato²⁴ y predominantemente afecta a la corteza piriforme y a la amígdala, inmediatamente hacia craneal de la cabeza del hipocampo. Las secciones hemisféricas transversas del lobo temporal también permiten la evaluación de la corteza entorrinal, perirrinal y posrinal, la corteza insular y el claustro, estructuras que todavía no han sido investigadas sistemáticamente en animales con crisis.

Por ser un síndrome talamocortical, la epilepsia afecta frecuentemente al tálamo y al núcleo geniculado lateral (observaciones propias), que están conectados sinápticamente a la corteza occipital. Investigaciones de este eje también pueden ayudar a diferenciar entre cambios primarios y secundarios del lóbulo occipital, debido al crecimiento del cerebro anterior y al direccionamiento por el tentorio del cerebelo.

En lo que respecta al polo rostral del cerebro, el interés diagnóstico en pacientes epilépticos debería continuar a lo largo del lóbulo frontal rostral a la lámina terminal e incluir la región precallosa frontoolfatoria, que es otra región con bajo umbral de excitabilidad.

Como el lóbulo frontal contiene la corteza motora y la mayoría de los núcleos motores extrapiramidales, es un sitio de desórdenes de movimientos no atáxicos, pero también constituye una zona importante sintomatogénica en crisis motoras con patrones estereotípicos de movimiento.

Naturalmente, la abundancia de áreas candidatas para el desarrollo y la perpetuación de crisis es intimidante. La buena noticia es que todas las regiones y estructuras mencionadas pueden ser obtenidas con un simple protocolo de corte en menos de 30 minutos por personal sin experiencia (ver fila adicional 1) y en aproximadamente 10 minutos por investigadores experimentados. En todos los niveles de pericia es inevitable la consulta regular de libros de anatomía y artículos acerca de la anatomía topográfica del cerebro (para ejemplos útiles ver²⁵⁻²⁶). De este modo, el examinador requiere estar alerta sobre algunas inconsistencias terminológicas y de la incompletud de la Nomenclatura Anatómica Veterinaria.²⁷

Guías para el procesamiento del cerebro

Macrodissección y procedimientos inmediatos posmortem

La extracción del cerebro de pacientes epilépticos emplea un abordaje estándar por medio de la remoción de la piel y los músculos de la cabeza y del cuello, la movilización y dislocación del contenido orbitario, la osteotomía frontonasal y una craneotomía extensa. Antes de continuar con la preparación de la articulación atlantooccipital, la decapitación precedente o la osteotomía supraoccipital, se debe prestar atención a la posible herniación transforaminal del cerebelo como consecuencia de la elevación de la presión intracraneana (**fig. 1**).²⁹

Después de retirar la calota y realizar la durotomía dorsal (sagital media) o ventrolateral (bilateral), el cerebro expuesto es inspeccionado "in situ" (**fig. 2**). Después de eso, los bulbos olfatorios son explorados y movilizados desde la lámina cribosa, el cerebro es elevado y los nervios craneanos y la glándula pituitaria son seccionados evitando un desgarramiento innecesario.

La satisfacción de haber extraído el cerebro en una pieza a menudo lleva a la inmersión prematura en formalina. Como regla, una pequeña pieza de tejido cerebral fresco, tomada desde el área afectada macroscópicamente o clínicamente, debe ser colocada en RNA-later® (Qiagen Inc, Hilden) o congelado instantáneamente y almacenado a -80°C, para posibles análisis moleculares. Además, a partir del tejido no fijado, se deben tomar muestras de líquido cefalorraquídeo, hisopados cerebrales para cultivos y otras muestras adecuadas para pruebas microbiológicas y virológicas. Si se trata de



Fig. 1

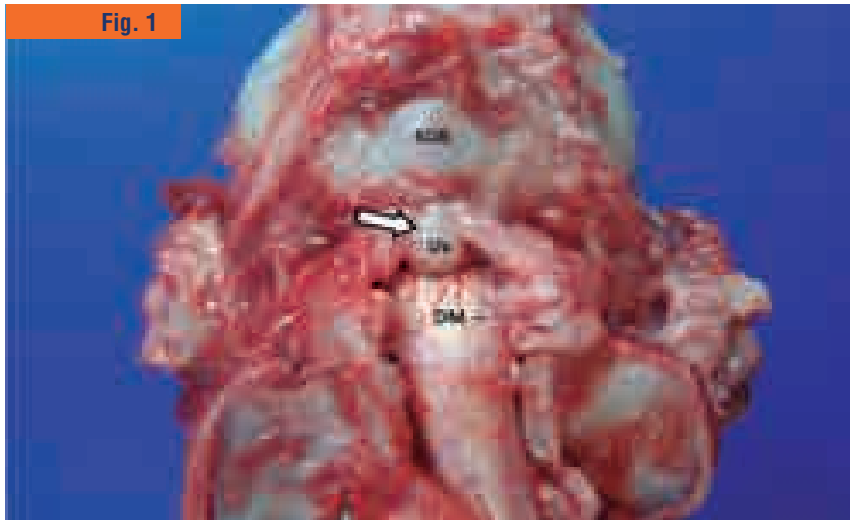


Fig. 2



Figura 1. Vista caudodorsal en ventroflexión de la unión cráneo-cervical en un perro después de remover los músculos epiaxiales y realizar laminectomía. Nótese la herniación del cerebelo en el agujero magno. DM: duramadre; SOB: hueso supraoccipital; UV: úvula.

Figura 2. Cerebro canino expuesto por vía de una craneotomía amplia.

muestras de tejido cerebral fresco para una aproximación “ómica” (genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica) a la epilepsia o criohistología, los protocolos de muestreo de prefijación pueden ser bastante sofisticados y variados de acuerdo a los objetivos de cada estudio.^{30,31}

Si el muestro es aspirado directamente de regiones específicas del hipocampo de cerebros autopsiados, puede aplicarse el protocolo de disección mencionado anteriormente, aunque la morfología es mejor preservada si se corta después de la fijación.³² La detección de cambios patológicos por personal con menos experiencia se incrementa significativamente si el examen macroscópico es realizado en tejido fijado.^{32,33}

En focos epileptogénicos resecados quirúrgicamente, el tejido es dispuesto en láminas y los bloques para “ómicas” y criohistología son intercalados en rebanadas y sometidos a la fijación de rutina con formalina e inclusión en parafina (de su sigla en inglés, FFPE).³²

En una necropsia estándar general que se realiza sin tener certeza acerca de la localización del foco epileptogénico, es deseable obtener una muestra congelada de una pequeña sección del hipocampo. Sin arriesgar la exactitud de la sección estándar mencionada anteriormente, una única sección transversa a nivel del receso infundibular del tercer ventrículo, en rostral de los cuerpos mamilares (figs. 3 y 4), puede permitir, para poder preservarlo, la identificación de la cola dorsomedial del hipocampo, del que fácilmente pueden obtenerse muestras bilaterales. Ya obtenida esta muestra, el cerebro se sumerge en un volumen suficiente de formalina neutra bufferada al 10% y fijada por 48 horas antes de realizar el examen macroscópico y el resto de los cortes.³³

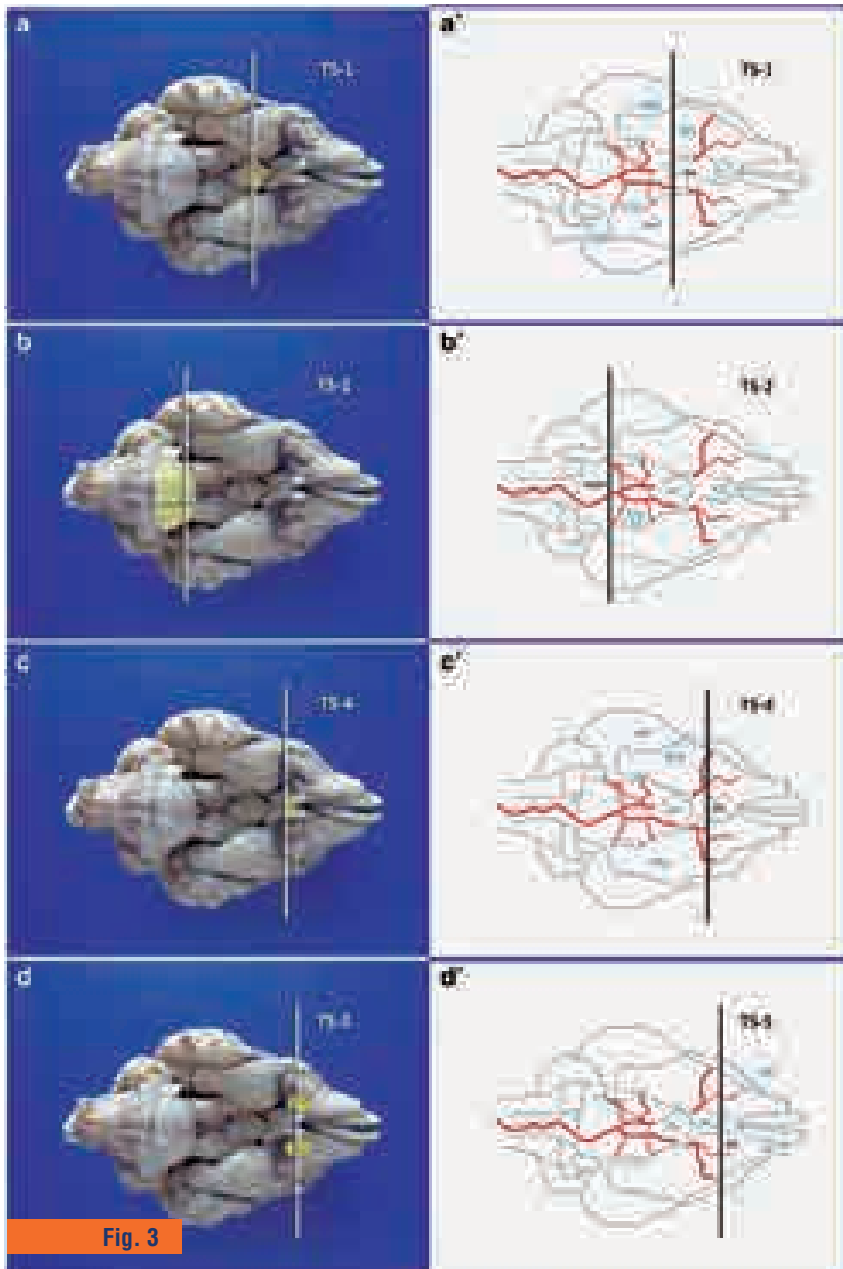


Figura 3. Referencias de la superficie ventral del cerebro canino (Encéfalo fijado a, b, c, d; ilustración esquemática a', b', c', d') Cru: pilar cerebral; ERC: corteza entorrinal; LRS: surco rinal lateral; MCA: arteria cerebral media; OC: quiasma óptico; PeRC: corteza perirrinal; Pit: pedúnculo pituitario; PiLo: lóbulo piriforme; PoRC: corteza posrinal; PPC: corteza prepiriforme; SO: estría olfatoria; TFOP: fibras transversas del puente; TO: tubérculo olfatorio; Tra: cuerpo trapezoide; TS: sección transversa.

Examen postfijación y protocolo de corte

Introducción

El muestreo de las diferentes partes del hipocampo con secciones tomadas en forma perpendicular al eje longitudinal de la capa de células piramidales, corresponde al paso más crítico en los cortes en el cerebro epiléptico.

Casi todo el resto de las regiones pueden ser recolectadas retrospectivamente e identificadas a partir de piezas de cerebro fijadas y cortadas ("trociitos en una botella"). Una investigación confiable del hipocampo, sin embargo, requiere tanto un ángulo de sección correcto como la inclusión de estructuras físicamente conectadas y adyacentes,

como por ejemplo el giro parahipocampal. Por lo tanto, el muestreo del hipocampo representa el centro del esfuerzo en este escenario. No obstante, el cerebro no debe ser cortado sin una evaluación previa! Si el examen macroscópico ha sido incompleto puede perderse información esencial, y esta pérdida puede ser irremplazable.

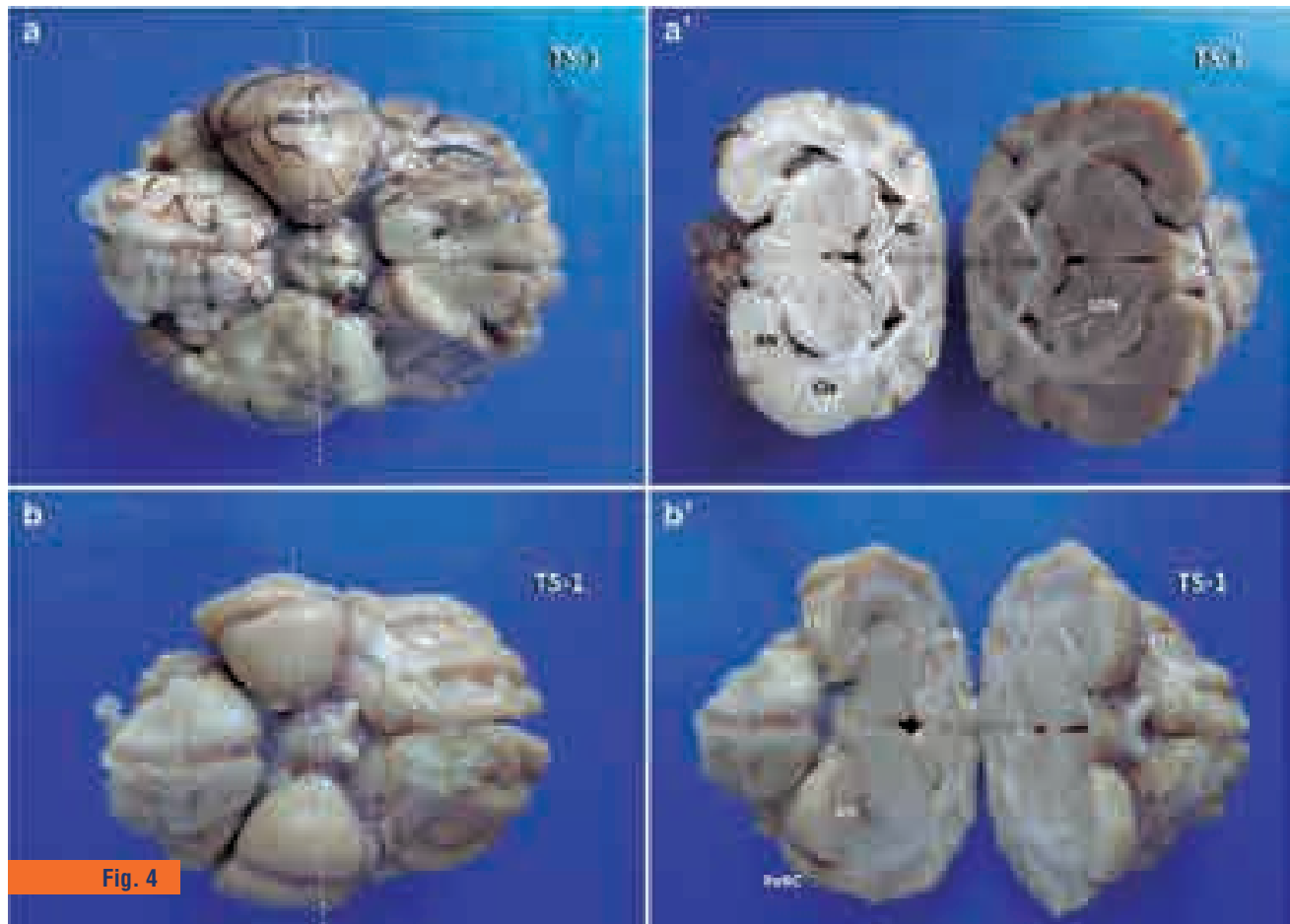


Fig. 4

Figura 4. Vistas en torno a la orientación en tres dimensiones del hipocampo después de TS-1 (líneas discontinuas) en caninos (a, a') y en felinos (b, b'). AN: núcleo amigdalino; Cla: claustró; ERC: corteza entorrinal; HC: comisura hipocampal; LGN: núcleo geniculado lateral; PeRC: corteza perirrinal; PPC: corteza prepiriforme.

Como regla general, el cerebro de ser constantemente evaluado en relación a anomalías anatómicas (tablas 4 y 5) y lesiones visibles (tabla 6). En lo que se refiere al cerebro no cortado (tabla 4), se debe observar en particular todo lo que refiere a (UB-1) cambios en la proporción cerebro-cerebelo-tronco encefálico, (UB-2) forma anormal del encéfalo y patrón externo (l-

bos, lóbulos, giros, hojas), (UB-3) incremento del ancho de las fisuras, espacios entre hojas y surcos (FISS), (UB-4) transparencia leptomeníngea y patrón vascular, (UB-5) cambios en el espacio rostrocerebelar/área cuadrigeminal y (UB-6) la apariencia de las raíces de los nervios craneanos.

Por otro lado, la evaluación del cerebro cortado (tabla 5) debe incluir

(TB-1) profundidad y ancho de la base de FISS, (TB-2) volumen, proporción, simetría y demarcación entre la corteza y la sustancia blanca subcortical, (TB-3) visibilidad y simetría de los principales tractos de sustancia blanca y núcleos prosencefálicos, (TB-4) preservación de la sustancia blanca periventricular, (TB-5) apariencia de las superficies ventriculares, plexos y velos, tamaños ventricular, simetría y contenidos.

Las lesiones patológicas pueden hacerse evidentes a lo largo del proceso de corte simplemente por (PL-1) decoloración, (PL-2) pérdida o aumento de tejido y (PL-3) cambios en la textura (tabla 6).



Tabla 4. Examen macroscópico del cerebro no fijado

Cerebro no fijado- Lista de comprobación	
UB-1	Cambios de tamaño y de relación de volumen del cerebro –cerebelo –tronco encefálico
UB-2	Anormalidades de forma y patrón de tejido <ul style="list-style-type: none"> a. Lobos b. Lóbulos c. Giros d. Hojas
UB-3	Anormalidades de forma y patrón de espacios (del inglés, FISS) <ul style="list-style-type: none"> a. Fisuras b. Surcos c. Espacios entre hojas
UB-4	Características meníngeas <ul style="list-style-type: none"> 1. Dura madre <ul style="list-style-type: none"> a. Grosor/apariencia b. Senos venosos 2. Leptomeninges <ul style="list-style-type: none"> a. Transparencia y espesor b. Vasos sanguíneos meníngeos
UB-5	Características supracoliculares <ul style="list-style-type: none"> 1. Tentorio del cerebelo <ul style="list-style-type: none"> a. Posición/impresión b. Espesor 2. Cisterna perimesencefálica / Espacio rostrocerebeloso 3. Lamina cuadrigémina
UB-6	Raíces de los nervios craneanos <ul style="list-style-type: none"> a. Apariencia b. Trayecto

Procedimientos específicos

Corte de la región occipito-temporal (tejido del bloque A)

Orientación y planificación después de la sección transversa a través de la glándula pituitaria o cuerpos mamilares

Si el encéfalo ha sido removido completamente, este corte (**fig. 6**) debe ser hecho con una hoja larga que permita obtener una muestra fresca del hipocampo dorsomedial. También parece ser un corte de ex-

ploración que permite la localización rostrocaudal de los límites del hipocampo dorsomedial y ventrolateral y de la comisura del hipocampo (sin. fornical). La visión obtenida desde esta sección permite el muestreo controlado del hipocampo en forma independiente de las variaciones topográficas en su posición y extensión entre perro y gato y entre los diferentes tipos de cráneo.

Además de proporcionar una buena visión del diencéfalo medio esta sección revela el núcleo amigdalino, que está posicionado inmedia-

tamente rostral al TVB; este debería ser incluido, ya que es la segunda área más vulnerable para la esclerosis asociada a crisis, en particular en la epilepsia del lobo temporal identificada clínicamente o a través de IRM, como también en pacientes epilépticos con anomalías conductuales y con una resistencia inexplicable a las drogas.³⁴⁻³⁶

En particular en los perros braquicefálicos y en gatos, el eje ventrodorsal del hipocampo es muy exagerado y su plano cóncavo está inclinado hacia la línea media. Sig-

nifica que no hay manera de obtener secciones perpendiculares CA por secciones transversas convencionales del cerebro. El protocolo de sección debe ser adaptado en relación a la ubicación tridimensional del hipocampo dentro de los hemisferios (tabla 7).

Para investigaciones relacionadas a epilepsia, los siguientes segmentos deberían ser obtenidos bilateralmente del lobo temporal y del hipocampo:

1. Núcleo amigdalino con corteza piriforme
2. Cuerpo temporoventral (TVB) con corteza entorrinal
3. Vértice caudal de la flexura del hipocampo (CV) con corteza posrinal.

4. Vértice occipital de la flexura del hipocampo (OV) con giro parahipocampal y corteza visual.

5. Cola dorsomedial en la comisura hipocampal (HC) con giro cingulado.

La búsqueda y obtención de estas regiones es manejable por personal entrenado de nivel I (tabla 1) en 10 minutos o menos si se sigue estrictamente el protocolo (tablas 7, 8, 9).

Búsqueda y obtención del cuerpo temporoventral del hipocampo

Para la segunda sección (TS-2; fig. 3), la parte caudal del encéfalo es abordada ventralmente. Las fibras transversas del puente (TFOP) son fácilmente reconocibles entre la convergencia de ambos pilares cerebra-

les (rostral) y el origen de las pirámides (caudal). Se realiza una sección transversa del tronco encefálico con una hoja puntiaguda (hoja de bisturí N°11 (gatos) o 22 (perros)), dirigida ventrodorsalmente, separando exactamente el cuarto rostral de las TFOP de sus tres cuartas partes caudales (fig. 5). De esta manera, la superficie caudal de la base del mesencéfalo rostral revela las TFOP, cuyo borde dorsal sirve como la siguiente referencia (figs. 6 y 7).

Se inserta una hoja larga en el eje laterolateral horizontal (ángulo 0°), donde las TFOP bordean el tegmento, donde se baja el borde posterior de la hoja ventralmente hasta que sus bordes afilados apunten en un ángulo recto con respecto a la curvatura

aleon

Alimentos para aves, peces, reptiles y roedores. La mejor ración para sus mascotas

Contamos con peces tropicales y de agua fría. Envíos a todo el país

La gama más amplia de alimentos para peces

Aves
Nuevo concepto en alimentación para aves: balanceados completos que cubren el 100% de sus requerimientos nutricionales

Roedores

Reptiles

República de Israel 5181 • Villa Lynch • Buenos Aires • Tel: 011-4859-6032
info@cgda.com.ar • alcon@cgda.com.ar • www.cgda.com.ar

Tabla 5. Examen macroscópico del cerebro en cortes

Cortes cerebrales-Lista de comprobación	
TB-1	FISS base. a. Profundidad. b. Ancho. c. Dirección
TB-2	Corteza cerebral- sustancia blanca subcortical a. Espesor b. Simetría c. Definición d. Relación gris-blanca
TB-3	Tractos largos de sustancia blanca, cápsulas y núcleos interpuestos a. Relación y volumen b. Simetría c. Definición d. Sustancia gris ectópica
TB-4	Características periventriculares. a. Subepéndima/glía limitante interna. b. Sustancia blanca periventricular
TB-5	Características ventriculares. a. Tamaño, simetría, contenido y comunicación ventriculares b. Recubrimiento y velo ependimario. c. Órganos circunventriculares. d. Plexos coroides.

caudoventral de los lóbulos temporales (giro compuesto caudal y base de lóbulo piriforme) (**fig.7**).

Si se realiza la incisión en esta inclinación caudoventral a rostradorsal (TILT-1), se producirá una sección perpendicular de la corteza entorrinal y TVB; la evaluación diferencial de los segmentos CA individuales (ej. para HS) o la evaluación de las patologías del giro dentado y del subículo será fácil y confiable.

Los cortes adecuados estarán listos para ser colocados en cassettes estándar después de realizar otra sección paralela a la superficie de la porción (TILT-1') y realizar un corte longitudinal siguiendo el tronco encefálico unido (ver fila adicional 1).

Obtención del vértice caudal de la flexura hipocampal

La investigación por IRM del hipocampo a nivel del núcleo geniculado lateral (LGN), en un plano de ángulo horizontal (o coronal para humanos) puede permitir la evaluación de atrofia hipocampal y HS.³⁷ Aunque los cambios histopatológicos usualmente son más avanzados en TVB, esta región adyacente debería ser muestreada para investigaciones correlativas y para evaluar cambios en las cortezas posrinal y perirrinal.³⁸⁻⁴⁰

Puede ser abordado nuevamente de forma sencilla desde el aspecto caudal (**fig. 6**). Una hoja larga se posiciona horizontalmente en el borde dorsal del acueducto mesencefálico

(**fig. 8**). Este corte (HOR-1) simplemente es conducido perpendicular a la superficie transeccional del cabo del mesencéfalo en un modo caudo rostral (plano horizontal). Si el nivel ha sido elegido correctamente, los LGN son vistos justo opuestos al hipocampo al otro lado de la fisura coroidal (**fig.10**).

Búsqueda y obtención del vértice occipital de la flexura hipocampal

Secciones adicionales del bloque cerebral A permiten una evaluación contextual del hipocampo OV, el giro parahipocampal y el giro esplenial, ambos directamente expuestos al tentorio y por lo



Tabla 6. Tipos de lesión cerebral

Categoría de lesión patológica	Tipo y patología subyacente	
PL-1: Decoloración	Palidez	a. Edema b. Gliosis, esclerosis, fibrosis. c. Necrosis de coagulación d. Mineralización e. Enfermedad infiltrativa
	Grisáceo	a. Edema. b. Necrosis colicuativa. c. Enfermedad infiltrativa
	Amarillo	a. Pus b. Necrosis caseosa c. Ictericia nuclear
	Café	a. Lipofuscínérgica. b. Siderosis
	Negro	a. Melanina. b. Sangre
	Rojo	Sangre
	Rosado	Monóxido de carbono
PL-2: Pérdida y ganancia de tejido	Arquitectura conservada: desproporción y asimetría	
	Ganancia	a. Edema/inflamación regional. b. Malformación (ej: macrogira). c. Hematoma
	Pérdida	a. Atrofia/neurodegeneración. b. Hipoplasia
	Con cambios en la arquitectura	
	Ganancia	a. Edema. b. Enfermedad infiltrativa
	Pérdida	a. Atrofia. b. Necrosis/Degeneración
PL-3 Cambios de textura	Topográfico	a. Malposición (ej. heterotopía). b. Desorganización (displasia)
	Endurecimiento	a. Esclerosis/glial. b. Neoplasia. c. Fibrosis. d. Mineralización
	Reblandecimiento	a. Edema. b. Necrosis colicuativa. c. Inflamación. d. Neoplasia

tanto, propensos a la compresión durante la herniación.²⁹

En la vista caudal del lóbulo occipital izquierdo, la hoja es direccionada rostralmente mientras el cuchillo puntea a las 10:30 del reloj

y el pivote se establece levemente a la izquierda del acueducto mesencefálico, donde se espera que la sustancia gris periacuedectal bordee dorsolateralmente al tegmento (TILT-2L, **fig. 6** y **fig. 9**).

De este modo, la hoja debe cortar el giro hipocampal y el hipocampo perpendicularmente. Para el hemisferio derecho el procedimiento es repetido justo como un espejo invertido (TILT-2R; **figs. 6 y 9**).

Tabla 7. Cortes sistemáticos de la región occipitotemporal (Bloque A)

Cortes	Tiempo	Vista/Muestra	Límites y niveles de corte	Orientación del segmento	Objetivo/Recolección	Dificultad
TS-1	0 min	Vista ventral de todo el cerebro	Línea transversa a través de centro del tallo hipofisario y la más amplia extensión latero-lateral del lóbulo piriforme	<i>Eje del cuchillo 2D:</i> latero-lateral. <i>Plano:</i> transverso. <i>Movimiento de la cuchilla:</i> ventrodorsal	Sección estándar transversa del diencefalo. Expone el núcleo amigdalino, tálamo y frecuentemente el núcleo geniculado lateral, corteza piriforme. Permite la localización de la punta rostral de la cola del hipocampo y cabeza/TVB.	Fácil
TS-2	2 min	Vista ventral del tronco encefálico	Línea transversa 2mm caudal al borde rostral de TFOP	<i>Eje del cuchillo 2D:</i> ventrodorsal. <i>Plano:</i> transverso. <i>Movimiento de la cuchilla:</i> laterolateral	Sección transversa estándar del mesencéfalo. Prerrequisito para la sección TVB	Fácil
TILT-1	4 min	Vista caudal del lóbulo occipital y del extremo rostral del mesencéfalo	Línea horizontal en dorsal a las fibras transversas del puente	<i>Eje del cuchillo 2D:</i> latero-lateral. <i>Plano:</i> Oblicuo, transverso con inclinación rostral tanto que la cuchilla corte la flexura caudal del lóbulo temporal en ángulo recto <i>Movimiento de la cuchilla:</i> de caudoventral a rostro-dorsal	Sección específica de epilepsia de TVB. También muestra la corteza piriforme y la corteza peri/entorrinal	Fácil pero requiere alguna práctica
HOR-1	7 min	Igual al anterior	Línea horizontal a través del acueducto mesencefálico superior	<i>Eje del cuchillo 2D:</i> latero-lateral. <i>Plano:</i> horizontal	Sección específica de epilepsia. Expone CV de ambos hipocampos, giro parahipocampal, corteza postrinal y peririnal caudal así como también núcleos geniculados laterales	Fácil
TILT-2/L/R	9 min	Igual a los dos pasos previos	Conjunto de líneas perpendiculares a través del vértice de ambas flexuras occipitotemporales	<i>Eje del cuchillo 2D:</i> 2R: dextroventral a siniestro-dorsal. 2L: siniestroventral a dextrodorsal. <i>Plano:</i> oblicuo, longitudinal, con inclinación lateral (45° y 135°) <i>Movimiento de la cuchilla:</i> caudorrostral	Secciones específicas de epilepsia de ambos hipocampos OV y el giro parahipocampal asociado, colículo rostral, radiaciones ópticas y las cortezas visuales principales. También es procedimiento estándar en herniación transtentorial	Fácil pero requiere alguna práctica
TS-3	11 min	Vista lateral de la porción dorsal remanente del bloque A de tejido	Líneas transversas 1-2mm caudales a nivel de la punta dorsomedial del hipocampo	<i>Eje del cuchillo 2D:</i> latero-lateral. <i>Plano:</i> transverso. <i>Movimiento de la cuchilla:</i> dextrodorsal a siniestro-dorsal o viceversa.	Sección específica de epilepsia de la cola del hipocampo dorsomedial y la comisura hipocampal, cuerpo calloso, corteza ccipitomesial incluyendo giro cingular y la sustancia blanca subcortical asociada	Moderada dificultad porque la distancia rostrocaudal es muy pequeña

Tabla 8. Cortes sistemáticos de la región frontoparietal (Bloque B)

Cortes	Tiempo	Vista/Muestra	Límites y niveles de corte	Orientación del segmento	Objetivo/Recolección	Dificultad
TS-4	13 min	Vista ventral del lóbulo frontal	Línea transversa a través o inmediatamente rostral al quiasma óptico	<i>Eje del cuchillo 2D:</i> latero-lateral. <i>Plano:</i> transverso. <i>Movimiento de la cuchilla:</i> ventrodorsal.	Sección estándar del lóbulo frontal. Límite entre tálamo y los núcleos basales; también muestra los núcleos septales, cuerpo del fórnix, comisura rostral y corteza parietofrontal.	Fácil
TS-5	15 min	Vista ventral (o dorsal) del lóbulo frontal	Sección transversa de la línea media del tubérculo olfatorio	<i>Eje del cuchillo 2D:</i> latero-lateral. <i>Plano:</i> transverso. <i>Movimiento de la cuchilla:</i> ventrodorsal	Sección estándar del lóbulo frontal, provee la mejor vista de los núcleos basales y las cápsulas	Fácil
HOR-2	17 min	Vista rostral de los hemisferios aún conectados del cerebro olfatoriofrontal.	2: Sección horizontal de la línea media a través del giro porreano. 2', 2'': seguido por secciones paralelas del bloque ventral con 3 mm de grosor de corte	<i>Eje del cuchillo 2D:</i> latero-lateral. <i>Plano:</i> horizontal. <i>Movimiento de la cuchilla:</i> rostrocaudal	Sección específica para epilepsia de la susceptible corteza olfatoriofrontal. Sección estándar en patologías etmoidales	Fácil
SAG-1 L/R	19 min	Vista rostral del bloque dorsal del cerebro olfatoriofrontal.	1 L/R: Líneas sagitales a través del tercio lateral del giro porreano. 1L'/R'/1 L''/R'': seguido por secciones paralelas con 3 mm de grosor de corte.	<i>Eje del cuchillo 2D:</i> rostro-caudal. <i>Plano:</i> sagital. <i>Movimiento de la cuchilla:</i> rostródorsal a caudo-ventral.	Sección específica para epilepsia exponiendo la corteza motora	Fácil

Búsqueda y obtención de la cola hipocampal dorsomedial y comisura hipocampal

Frecuentemente se observan variaciones longitudinales de lesiones patológicas a lo largo del eje septo-temporal, pero han sido raramente asociadas a diferentes etiologías. Las excepciones son estudios toxicopatológicos y modelos de ratones de epilepsia.¹¹ Debido a las variadas co-

nexiones, funciones y metabolismo, y en particular nuestra falta de conocimiento en relación a las vulnerabilidades selectivas y a su participación, el hipocampo dorsomedial no debería ser omitido.

Después de la obtención de los vértices occipitales, aún queda intacto un pedazo en forma de cuña del bloque A, conteniendo la corteza occipitomesial, giros marginal y

ectomarginal bilateralmente. La inspección rostral de esta cuña permite la observación de la punta rostral de la cola hipocampal en la línea media, ventralmente adosada al fórnix. Debería realizarse un corte transverso (TS-3) justo cerca de 1 mm caudal a este punto. Este nivel usualmente provee una vista perpendicular de los segmentos CA dorsal y DG y de la comisura hipocampal (figs. 4 y 10), que



NEUROLOGÍA | Recomendaciones del IVETF

pueden ser una de las vías de conexión de la excitación del lado contralateral del encéfalo.

Una vista de los cortes de encéfalo posiblemente muestreados por las secciones del tejido del bloque A se muestran en la **figura 11**.

Sección de la región parietofrontal (bloque de tejido B)

Las partes esenciales de la corteza parietal ya han sido bien recolectadas a nivel del tálamo. Para una inspección macroscópica, deberían realizarse secciones transversas adicionales desde ventral o justo en proximal al nervio óptico (TS-4; **figs. 3 y 12**) para investigar el núcleo septal, el cuerpo fornical, la comisura rostral y los núcleos basales. Dependiendo

del tamaño del encéfalo, una sección transversa paralela a través de la parte media del tubérculo olfatorio (TS-5) provee una vista representativa del lóbulo frontal, incluyendo la parte caudal de la corteza frontal, el cuerpo estriado y las cápsulas (**figs. 3 y 12**).

Otras secciones adicionales del tejido remanente del bloque B (**tabla 8**) son dedicadas principalmente para explorar áreas motoras de la corteza frontal y el lóbulo olfatorio, los cuales representan otras áreas de bajo umbral para la generación de crisis y lesiones que raramente son asociadas con signos neurológicos en perros y gatos, aparte de crisis.

La utilización de secciones horizontales han resultado útiles para aproximarse al bulbo olfatorio y corteza, sus conexiones con zonas periventricu-

lares y subventriculares del encéfalo. Para realizar la primera sección horizontal (HOR-2), la hoja se inserta en eje latero-lateral al giro proreano y el tejido se corta en dirección rostrocaudal (**fig. 13**). Con el corte transverso previo, fijado caudalmente a la rodilla del cuerpo caloso, ambas partes hemisféricas se mantienen conectadas, lo que facilita el corte y procesamiento. Dependiendo del tamaño del encéfalo, se realizan 1 o 2 secciones horizontales adicionales (HOR-2', 2'') a 3-4 mm de distancia entre cortes, ventral a HOR-2 (**fig. 13**).

Habiendo alcanzado esto, se realizan 2 secciones sagitales a través del tercio lateral del giro proreano (SAG-1 Left/Right) y nuevamente alrededor de 3 mm lateral a los mismos (SAG-1L/R) que permiten la inspección y el muestreo de la corteza motora,

Diagnóstico por Imágenes

Ecografía y Radiografía

Lun-Sáb: **9 a 21hs.** Emergencias: **21 a 24hs.**

Domingo y feriados: guardia pasiva

Cursos

Ecografía: Regulares e intensivos

Ecocardiografía / Ecocardiografía en emergentología

Radiografía

4543-4319 / Guardia pasiva: 15 3159 6159

Monroe 3299 CABA imagenesncalleja@yahoo.com.ar



Servicio de Endoscopia

Dr. Bruzzone

Endoscopias digestivas / respiratorias / urológicas

Vaginoscopias

Video otoscopia

Cursos endoscopia endoluminal

TE: 54 11 46213621/1918

Móvil: 1558230872

Av. Martín Fierro 4619. Parque Leloir. Ituzaingó. Pcia. Bs. As.

Av Monroe 3299. Belgrano. Ciudad Autónoma de Bs. As.



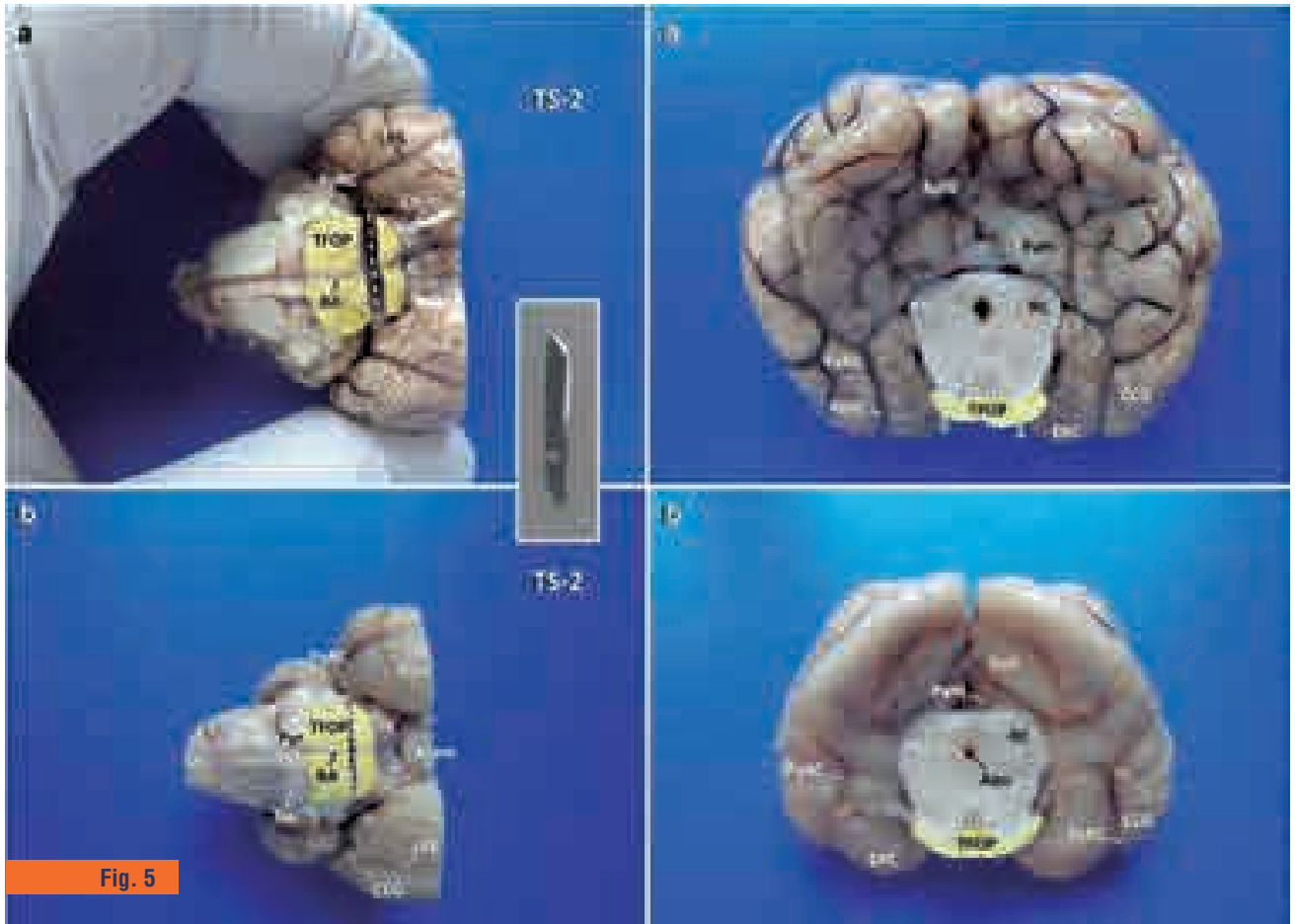


Figura 5. Planificación de TS-2 (a, b) e inspección del encefalo occipitotemporal y mesencéfalo (a', b') en perros (a', a') y gatos (b, b'). El corte transversal es realizado por una cuchilla en punta (imagen inserta). Aqu: acueducto mesencefálico; BA: arteria basilar; CCG: giro caudal compo-
sta; CN-III: nervio craneano III; Cru: pilares cerebrales; IF: cisterna intercrural; LRS: surco rinal lateral; Mam: cuerpos mamilares; PAG: sustancia gris periacueductal; ParaH: giro parahipocampal; PeRC: corteza perirrinal; PiLo: lóbulo piri-
forme; PoRC: corteza posrinal; Pyr: pirámides; RC: colicu-
los rostrales; SplG: giro esplenial; TFOP: fibras transversas del puente; Tra: cuerpo trapezoide.

flanqueando el surco cruzado rostralmente (precruzado) y caudalmente (poscruzado) (fig. 13). Se pueden tomar secciones sagitales adicionales en el plano vertical (SAG-1" L/R) con propósitos diagnósticos.

En la figura 14 se muestra un ejemplo de las planchas de tejido logradas por las secciones del bloque B.

Secciones del rombencéfalo (bloque de tejido C)

Las crisis de tronco encefálico y cerebelo aún no han sido comunicadas en animales domésticos, pero hay alguna evidencia histológica que la epilepsia en perros puede ser asociada con anomalías cerebelo-corticales.⁸ Igualmente, se observa atrofia cerebelar en casi el 25% de las autopsias de humanos epilép-

ticos,⁴¹ con algunas variabilidades entre el compromiso del lóbulo anterior versus el posterior.⁴² Los cambios cerebelosos son relacionados con el síndrome convulsivo,⁸ a toxicidad por drogas antiepilépticas⁴² o a etiologías epileptogénicas específicas, como hipoxia, isquemia, intoxicación o enfermedad mitocondrial.^{42,43} En contraste, no hay interdependencia sistemática entre epilepsia y lesiones del tronco encefálico.

El muestreo de estas áreas tiene protocolos específicos de laboratorio con el requerimiento básico de obtener secciones del cerebelo en 2 planos e investigar los centros vitales del tronco encefálico.

A continuación se ilustra un posible acceso, basado en la experiencia obtenida por nuestro laboratorio (LMU

Munich, UAB Barcelona), probadamente sencillo de ejecutar y estandarizar, y efectivo en encontrar lesiones que no se ven.

Obtención de mesencéfalo

Después de TS-2, se toma una sección de tejido orientada transversalmente desde la porción mesencefálica caudal, ya sea a nivel intercolicular o a nivel de colículo rostral (TS-2'). Los colículos caudales son muestreados después mediante una sección sagital paramediana en el plano vertical (véase a continuación).

Obtención del cerebelo y de la médula oblonga a nivel cerebeloso medio

Con el objeto de obtener una sección transversa representativa, el

Moxidex Plus[®]

Moxidectina 2 mg - Praziquantel 50 mg



UNICA TOMA

Una única toma mensual previene el desarrollo de la enfermedad.

HEMBRAS GESTANTES

Con una única toma mensual en los días 40 y 55 de gestación, previene al nacimiento de filariosas y dirofilarias.

FILARIOSIS

UNA TOMA MENSUAL previene el desarrollo de la enfermedad.



cortesía de

Mayors

especialistas veterinarias



Videoteca

Mas de 120 conferencias online para veterinarios

Link: <http://bit.ly/videoteca-com>

ONLINE Y GRATUITA



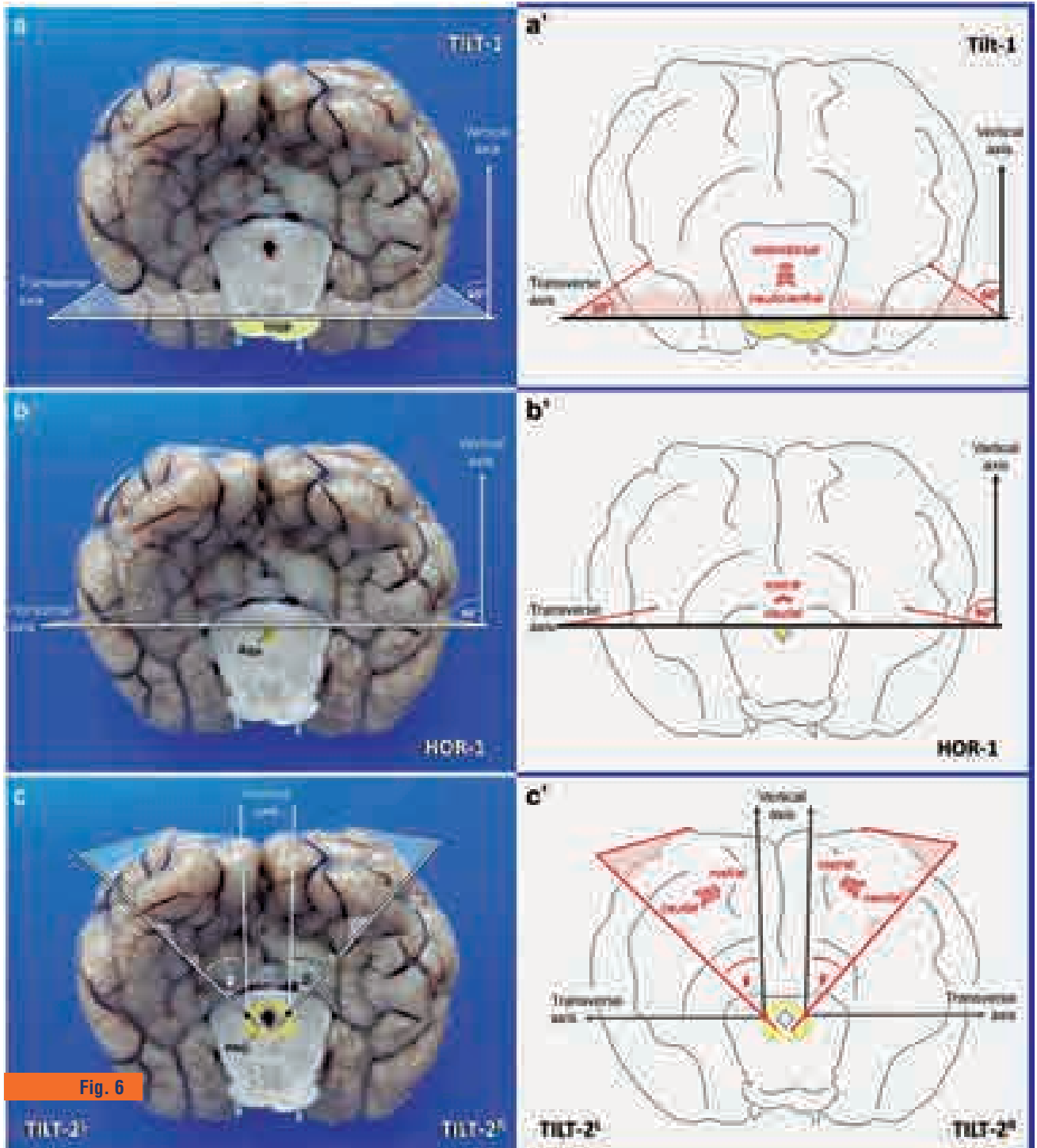


Figura 6. Planificación de la disección del encéfalo occipitotemporal en tres pasos. TFOP: fibras transversas del puente, Aqu: acueducto mesencefálico; PAG: sustancia gris periacueductal. Encéfalo canino.

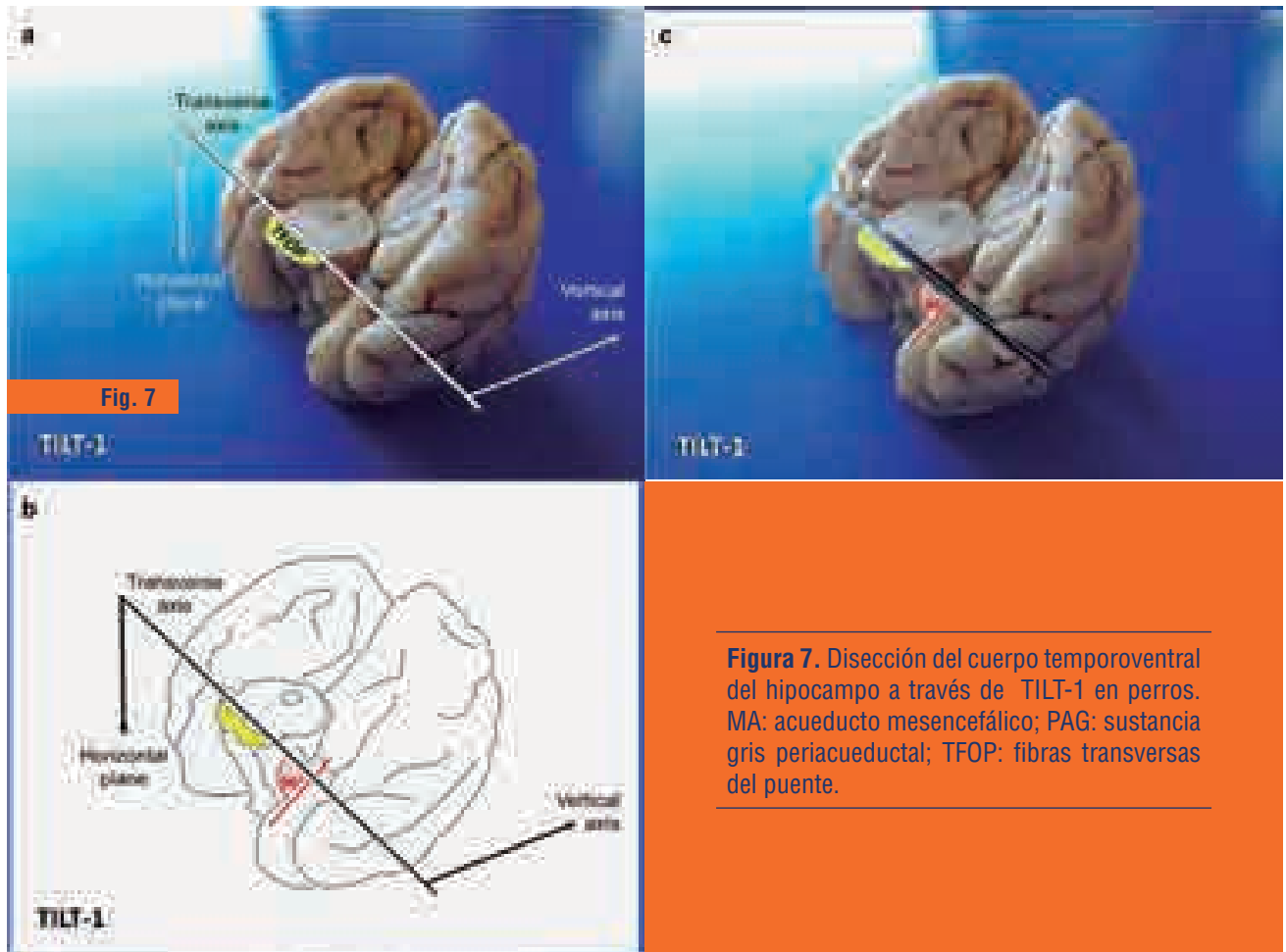


Figura 7. Disección del cuerpo temporoventral del hipocampo a través de TILT-1 en perros. MA: acueducto mesencefálico; PAG: sustancia gris periacueductal; TFOP: fibras transversas del puente.

cerebelo se aborda desde dorsal. Después el muestreo mesencefálico (TS-6; **fig. 15**) se realiza una sección en dirección dorsoventral a lo largo del eje dorsoventral de los hemisferios cerebelosos con una hoja larga que es insertada 2-3 mm caudalmente a la fisura primaria. Se realizan entonces la sección paralela (TS-6'), necesaria para obtener una muestra, ya sea en la porción rostral o caudal, dependiendo de la localización de los núcleos cerebelosos del techo (fila 1 adicional).

Esta sección provee una vista detallada del lóbulo floculonodular, para-

flóculo, paravermis y vermis dorsal, el techo cerebeloso incluyendo núcleos asociados, los pedúnculos caudales o el foramen lateral, y la médula oblonga en su mayor diámetro lateromedial, que contiene en particular los núcleos sensitivos dorsolaterales y los núcleos motor del NC-VI y NC-VII (**fig. 15**).

Obtención del vermis caudal y los centros autonómicos del tronco encefálico caudal

Aún cuando el último corte se considera ampliamente representativo del cerebelo, no contiene las par-

tes espinocerebelosas esenciales del vermis, ya que el nódulo pertenece al vestibulocerebelo y el aspecto dorsal del vermis recibe aferentes corticopontinocerebelosos. Además, el corte a nivel medio rostrocaudal de la médula oblonga no contiene el centro del control respiratorio. Particularmente en patologías combinadas (bulbocerebelosas) de la línea media, como la herniación cerebelosa transforaminal,²⁹ es esencial estudiar la micromorfología de estas áreas en detalle.

La mayoría de los núcleos del nervio vago y los núcleos parasimpáticos

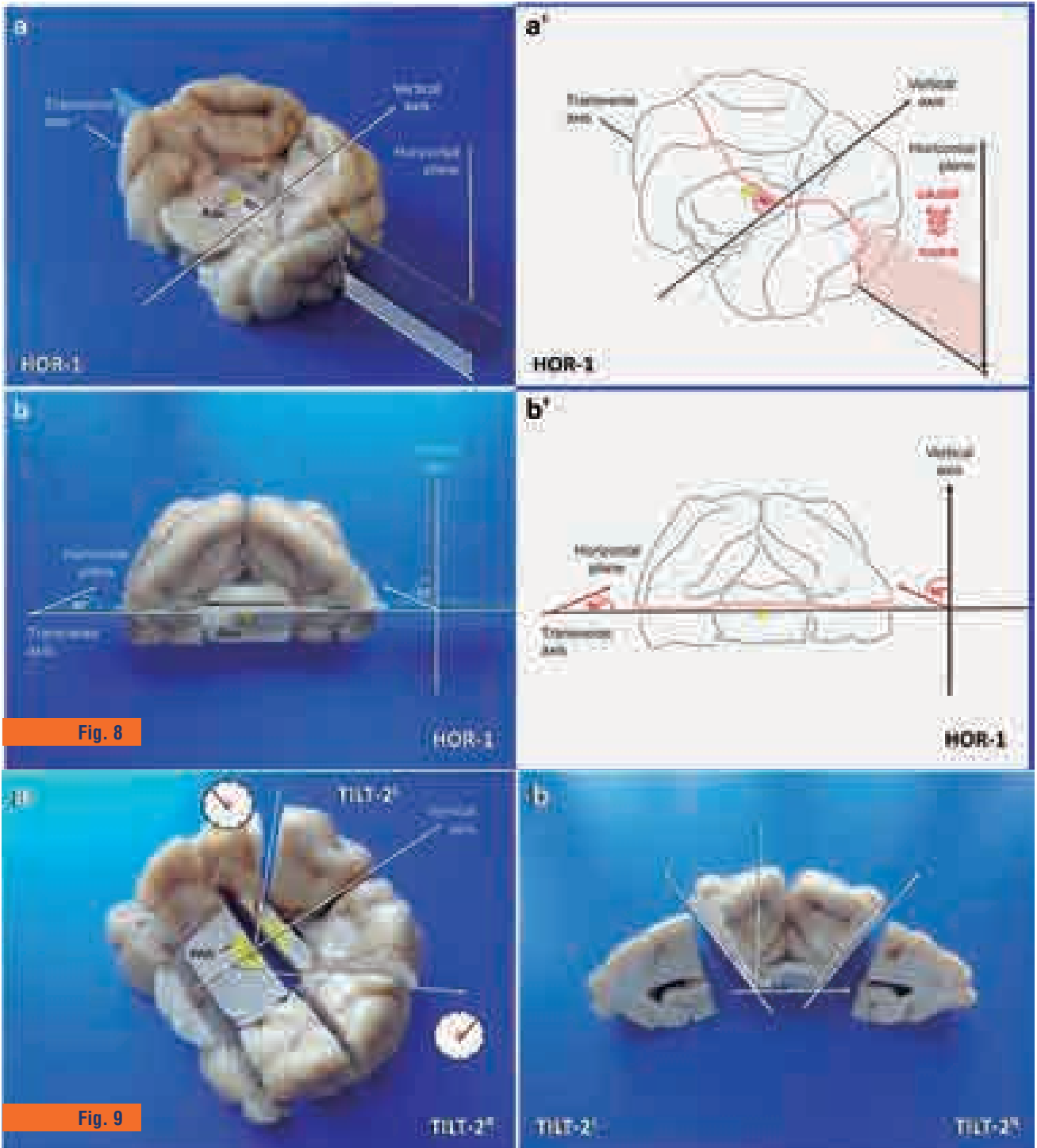


Fig. 8

Fig. 9

Figura 8. Disección del vértice caudal del hipocampo a través de HOR-1 en perros, ilustrada antes (a, a') y después (b, b') de la búsqueda del cuerpo temporoventral. Aqu: acueducto mesencefálico.

Figura 9. Disección (a) e inspección (b, líneas discontinuas) del vértice occipital del hipocampo en perros. PAG: sustancia gris periacueductal.



Fig. 10

adyacentes son preservados por la recolección de un fragmento orientado transversalmente al tronco encefálico I nivel del área del óbex (TS-7; **fig. 15**).

Después de eso, la parte caudal del cerebelo y del tronco encefálico pueden ser seccionados sagitalmente a través de la línea media (SAG-2 M) y en cortes se-

Fig. 11



Figura 10. Visión general del cuerpo temporoventral disecado (a: TVB), vértice caudal (b: CV), vértice occipital (c: OV) y la comisura del hipocampo (c: HC). Cing: giro cingulado; Cla: claustró; ERC: corteza entorrinal; InsC: corteza insular; LGN: núcleo geniculado lateral; MGN: núcleo geniculado medial; ParaH: giro parahipocampal; SplG: giro esplenial; VC: corteza visual.

Figura 11. Esquema general de los principales cortes del encéfalo del Bloque A en los ángulos correctos de sección. Una selección de estos cortes puede procesarse adicionalmente para histología. Los asteriscos marcan nuestra recomendación para estudios sistemáticos de patologías epilépticas.

cuenciales paramedianos (SAG-2'L/R; **fig. 16**).

Preparaciones histológicas de estos cortes del encéfalo permiten la inspección de la organización

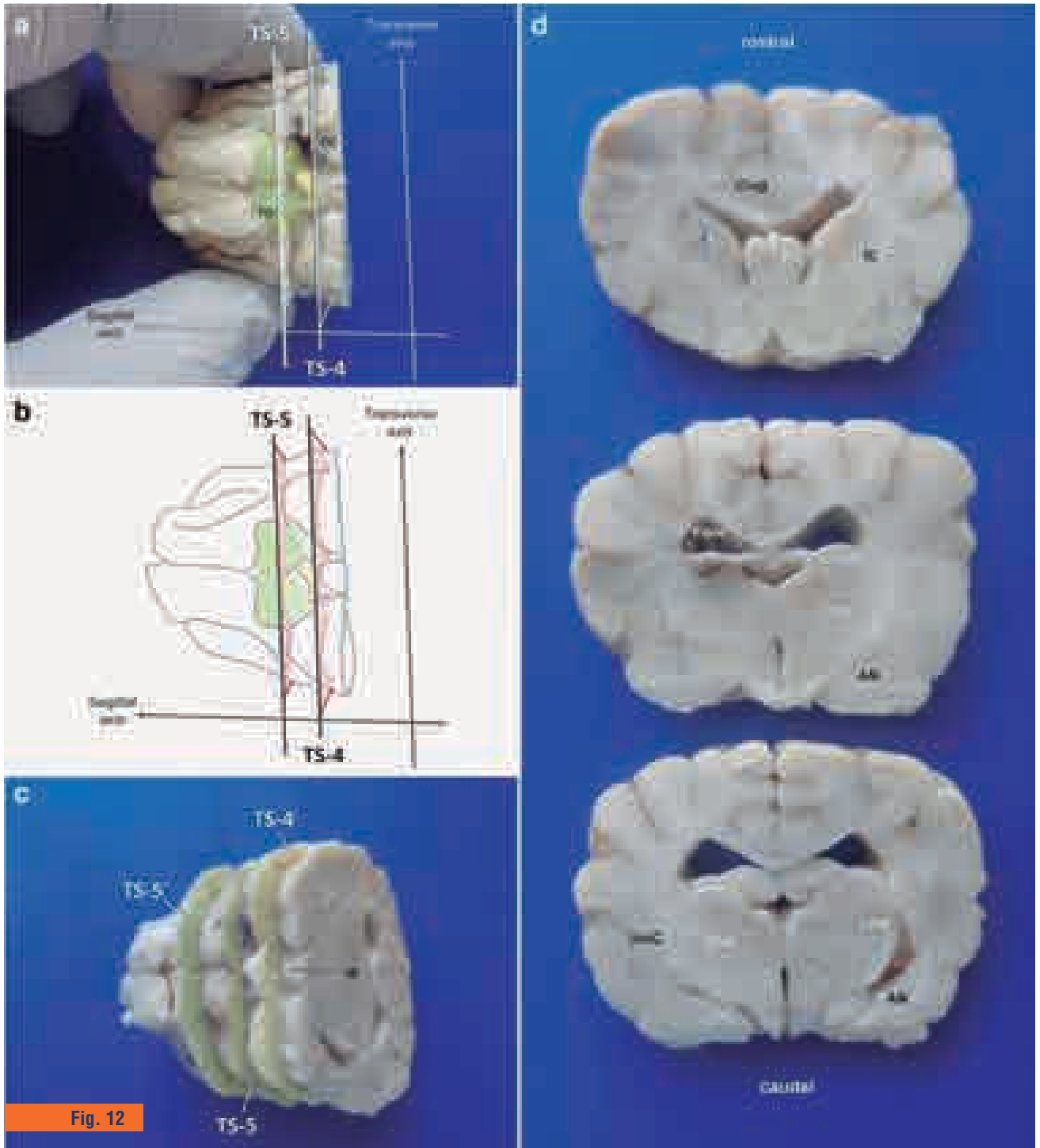


Fig. 12

Figura 12. Planificación (a, b) y ejecución (c, d) de la disección de la región capsular media y caudal. AN: núcleo amigdalino; Cing: giro cingulado; CN: núcleo caudado; Forn: fórnix; IC: cápsula interna; InsC: corteza insular; LGN: núcleo geniculado lateral; OC: quiasma óptico; SN: núcleos septales; Thal: tálamo; TO: tubérculo olfatorio.

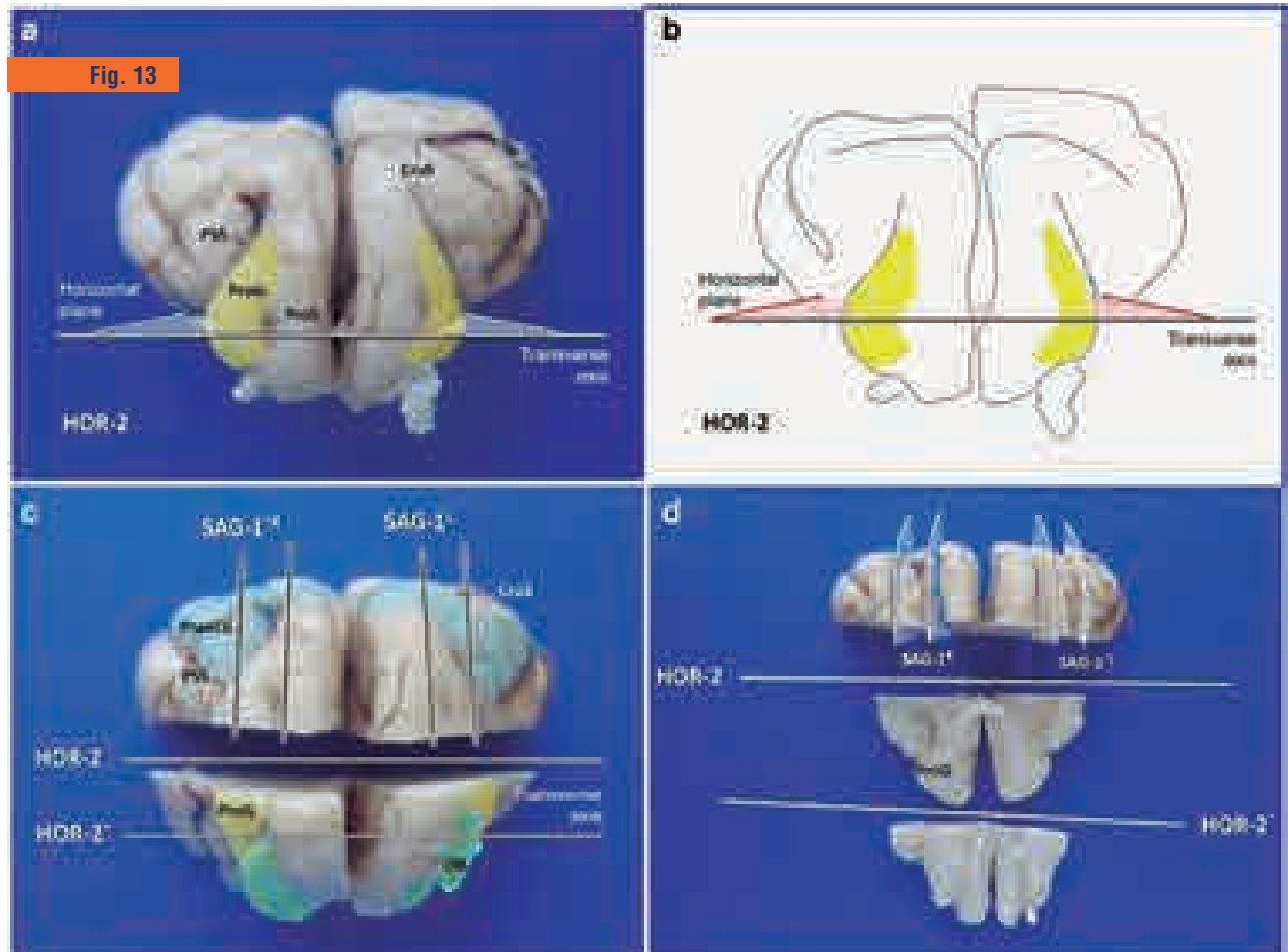


Figura 13. Planificación y ejecución de la disección frontoolfactorio en un perro; vista rostral. CN: núcleo caudado; CoCa: cuerpo calloso; CruS: surco cruzado; OB: bulbo olfatorio; PraeCG; Giro precruzado; ProG: giro proorreano; ProS: surco proorreano; PSS: surco presilviano.

bidimensional de las dendritas de las células de Purkinje, semejante a 2 peines, lo que no es posible en secciones transversas. Adicionalmente se aclaran secuelas histopatológicas de la herniación transtentorial, que pueden ser sutiles y restringidas a la llingula o las pirámides.

Obtención del lóbulo cerebeloso rostral y mesencéfalo caudal

Con respecto a la zona del borde transtentorial, los cambios encefálicos implícitos y otros problemas asociados, el cerebelo puede haber sufrido por la herniación del lóbulo occipital. En contraste a la

herniación tranforaminal, la protrusión transtentorial caudal del lóbulo occipital resulta en una lesión del área paravermal del cerebelo rostral.²⁹ En consecuencia, las secciones de la línea media no reflejan necesariamente el efecto compresivo. La evaluación del lóbulo rostral puede revelar mejor el

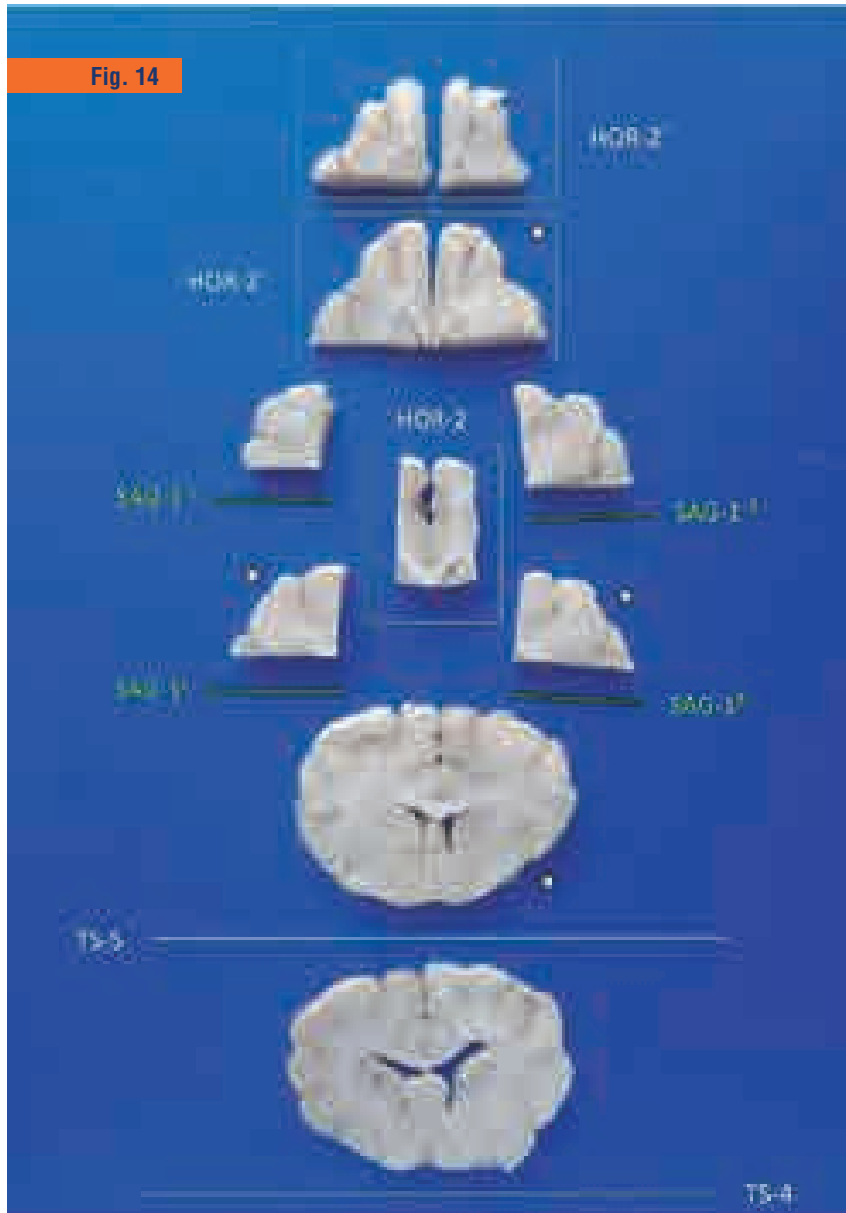


Figura 14. Visión general de los principales cortes de encéfalo del Bloque B en el ángulo correcto de sección. Una selección de estos cortes puede ser adicionalmente procesado para histología. Los asteriscos marcan nuestra recomendación para estudios sistemáticos de patologías epilépticas.

tipo anterior de atrofia cerebelosa relacionada a epilepsia.⁴²

La investigación del tronco encefálico subyacente al lóbulo cerebeloso rostral, por otro lado, podría ayudar a detectar condiciones ictiogénicas sistémicas tales como isquemia global.⁴⁴

Pueden aplicarse 2 modos diferentes de evaluación, dependiendo

del escenario individual. El procedimiento más fácil (**Tabla 9, fig. 16**) emplea dos secciones paralelas sagitales o secciones paramedianas ligeramente rotadas hacia adentro, en dirección rostrocaudal a través de colículo caudal y/o pedúnculos rostrales (CC/RP) y el paravermis adyacente caudalmente (SAG-3 L/R), así como secciones paralelas

(SAG-3' L/R) realizadas 3 mm más lateralmente (**fig. 16**).

La **figura 17** provee un resumen de los posibles fragmentos de tejido generados a través del protocolo descrito por las secciones del bloque C (**tabla 9**).

Una opción alternativa, usada en la compresión rostral del cerebelo podría ser una sección horizontal del

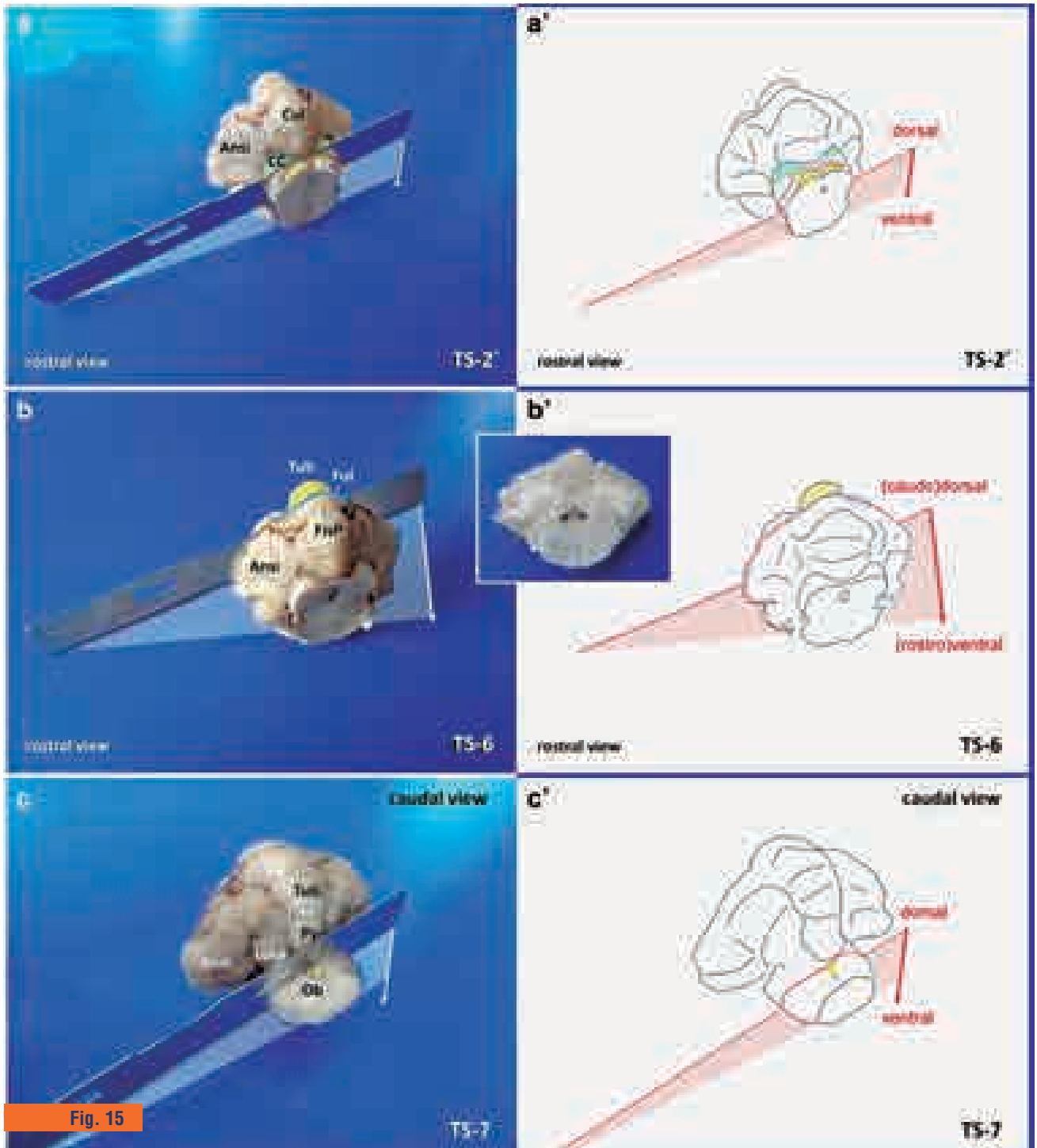


Fig. 15

Figura 15. Disección del mesencéfalo central (a, a'), mesencéfalo central (b, b') y área del obex (c, c') en tres pasos. Ansi: lóbulo ansiforme; CC: colículos caudales; Cul: culmen; FisP: fisura primaria; Fol: hojas; LoLa: lóbulos laterales; Ob: Obex; Pyr: pirámides; RC: colículos rostrales; Tub: tubérculo. Encéfalo de perro.

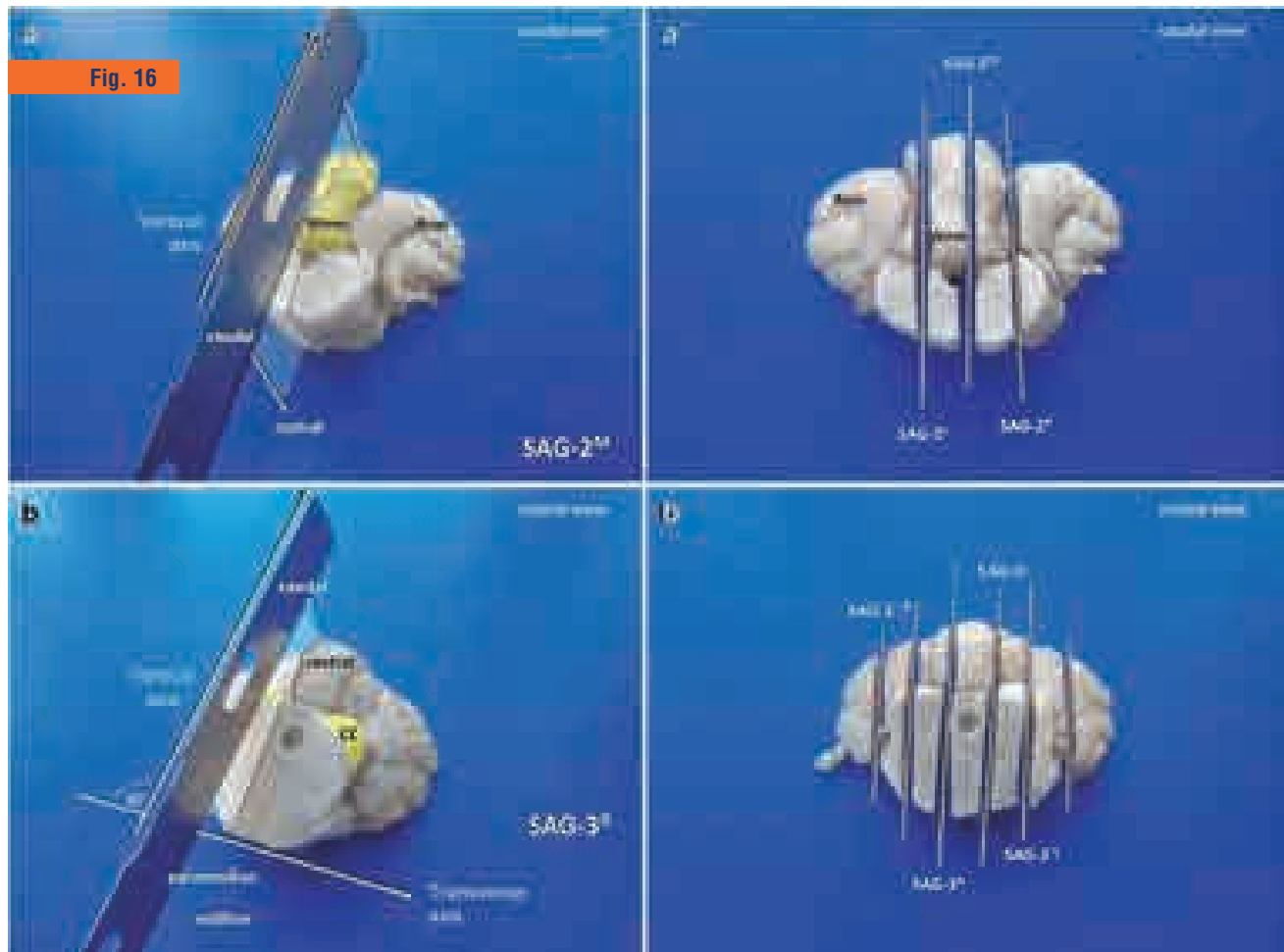


Fig. 16

Figura 16. Planificación y ejecución de la disección fronto-olfactorio en un perro; vista rostral. CN: núcleo caudado; CoCa: cuerpo calloso; CruS: surco cruzado; OB: bulbo olfatorio; PraeCG: giro precruzado; ProG: giro proreano; ProS: surco proreano; PSS: surco presilviano.

cerebelo justo dorsal a los colículos con subsecuente secciones sagitales bilaterales a través del CC/RP “deca-pitados”

Procedimientos por secciones y tinción histológica

Independientemente de las secciones necesarias para el diagnóstico requerido, el procesamiento de las secciones del encéfalo en bloques de parafina es aconsejable para prevenir los excesivas puentes de aldehído y fragmentación del DNA en el tejido cerebral inducidas por

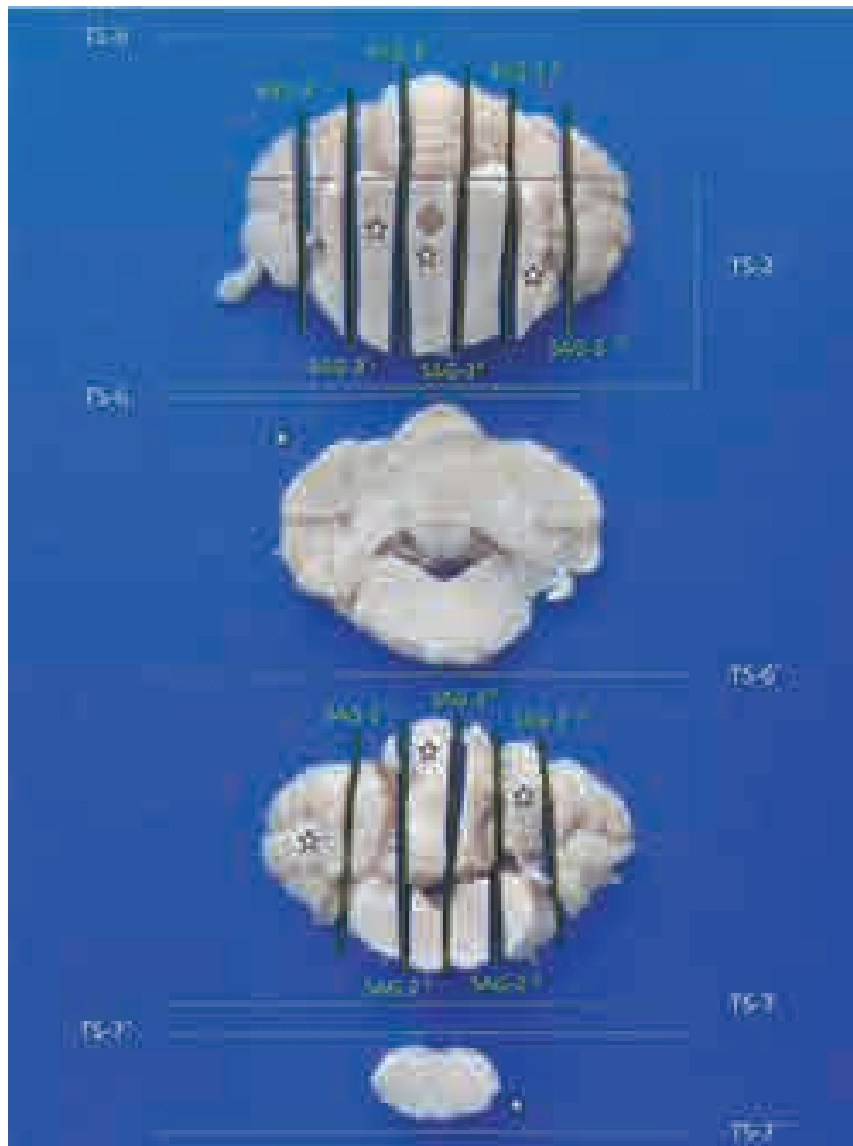


Figura 17. Visión general de los principales cortes encefálicos del Bloque C en el ángulo correcto ángulo de sección. Una selección de estos cortes puede ser procesado adicionalmente para histología. Los asteriscos marcan nuestra recomendación para estudios sistemáticos de patologías epilépticas.

to de acelerar el procedimiento del procesamiento histológico impactará negativamente en la calidad del tejido y de este modo comprometerá la detección de las características citopatológicas degenerativas. La identificación de cambios infiltrativos sería menos severa.

Los protocolos de tinción, además de hematoxilina y eosina (HE), son elegidos de acuerdo a (1) los requerimientos de cada caso en particular, (2) el propósito de la investigación y (3) las restricciones financieras. Los detalles sobre tinciones estándar neuropatológicas están descritas en otra parte.⁴⁶

Para la comprobación de los cambios relacionados a epilepsia, ha sido probadamente útil el realce de la disminución regional de las células nerviosas con tinciones basadas en violeta de cresilo como la tinción de Nissl (sin tinción de mielina) o la tinción de Klüver Barrera (con tinción de mielina). En muestras muy frescas obtenidas en cirugías encefálicas o tempranamente posmortem, la técnica inmunohistoquímica NeuN puede ser superior para el realce de las neuronas,⁴⁷ pero este procedimiento es mucho más caro y la inmunoreactividad decrece rápidamente posmortem y con períodos prolongados de fijación.

Aparte de proveer una estimación de la densidad de las células nerviosas, la tinción neuronal también facilita la detección de cambios en la histoarquitectura de la sustancia gris, como la deslaminación y la heterotopia.⁴⁷ Las neuronas dismórficas, por otro lado, se observan mejor mediante la tinción para la proteína 2 asociada a microtúbulos (MAP-2) y la tinción de neurofilamentos. La interpretación correcta requiere alguna experiencia en citoarquitectura neuronal.⁴⁷

la formalina. Los ciclos del procesamiento varían ligeramente entre los diferentes laboratorios y se realizan sobre un estándar o incluso mejor, programas dedicados al SNC con

o sin permeabilización con dimetilsulfóxido.⁴⁵ La **tabla 10** provee un ejemplo de un ciclo de inclusión en parafina adaptado al SNC. Debe tenerse muy claro que cualquier inten-

Tabla 9. Toma de muestra y cortes de mesencéfalo y romboencéfalo (Bloque C)

Cortes	Tiempo	Vista/Muestra	Límites y niveles de corte	Orientación del segmento	Objetivo/Recolección	Dificultad
TS-2'	21 min	Vista lateral del mesencéfalo	Línea transversa a través de área intercolicular (encéfalo pequeño) o colículo caudal (encéfalo grande)	Eje del cuchillo 2D: ventrodorsal. Plano: transverso. Movimiento de la cuchilla: laterolateral.	Sección estándar del mesencéfalo	Fácil
TS-6	22 min	Vista dorsal del cerebelo.	6: Línea transversa inmediatamente caudal a la primera fisura. 6': Seguido por una sección paralela con 3 mm de espesor de corte	<i>Eje del cuchillo 2D:</i> ventrodorsal. <i>Plano:</i> transverso <i>Movimiento de la cuchilla:</i> dorsoventral a lo largo del eje sagital de los hemisferios cerebelares	Corte transversal estándar del cerebelo y médula oblonga (bulbo). Muestra el vermis central, hemisferios, parafloículo, lóbulo floculonodular, techo cerebelar, pedículos caudal/medio y médula oblonga (bulbo)	Fácil
TS-7	24 min	Vista caudodorsal del extremo de la médula oblonga (bulbo).	Línea transversa cercana al obex	<i>Eje del cuchillo 2D:</i> laterolateral. <i>Plano:</i> transverso. <i>Movimiento de la cuchilla:</i> dorsoventral.	Sección estándar del tronco encefálico inferior. Muestra los tractos espinales, núcleos vagales y asociados, núcleos propioceptivos	Fácil
SAG-2M	25 min	Vista caudal del cerebelo y médula oblonga (bulbo).	Sección sagital a la línea medial a través de vermis cerebeloso caudal y la médula oblonga (bulbo) subyacente.	<i>Eje del cuchillo 2D:</i> ventrodorsal. <i>Plano:</i> sagital, línea media. <i>Movimiento de la cuchilla:</i> caudorostral.	Sección estándar del lóbulo cerebelar caudal y en particular útil en sospecha de herniación por el agujero magno. Muestra el vermis caudal y la línea media de la médula oblonga (bulbo)	Fácil
SAG-2'L/R y SAG-2"L/R	27 min	Vista caudal del cerebelo y médula oblonga (bulbo).	2'L/R: Líneas sagital, lateral y paralela a SAG-2M en cada sitio. 2"L/R Seguido por cortes paralelos de 3mm laterales a 2'L/R.	<i>Eje del cuchillo 2D:</i> ventrodorsal. <i>Plano:</i> paramediano. <i>Movimiento de la cuchilla:</i> rostrocaudal	Sección estándar para evaluación de los los hemisferio cerebelares caudales. Muestra en particular los lóbulos ansiformes y áreas propioceptivas dorsolaterales y vestibulares de la médula oblonga (bulbo)	Fácil
SAG-3'L/R y SAG-3"L/R	29 min	Vista rostral del extremo caudal del mesencéfalo y de lóbulo cerebelar rostral	3'L/R: Líneas sagitales a través de los límites laterales de la sustancia gris periacueductal aproximadamente 1-2 mm lateral al acueducto. 3"L/R: Seguido por cortes paralelos de 3mm laterales a 3'L/R.	<i>Eje del cuchillo 2D:</i> ventrodorsal. <i>Plano:</i> paramediano. <i>Movimiento de la cuchilla:</i> rostrocaudal.	Sección estándar para evaluación del lóbulo cerebelar rostral, y en particular los efectos de la herniación transtentorial así como también la transición pontomesencefálica, incluido el colículo caudal, los lemniscos y el núcleo tegmental lateral	Fácil



NEUROLOGÍA | Recomendaciones del IVETF

En muestras posmortem, la diferenciación de la necrosis neuronal pos e intraictal debido a los cambios isquémicos terminales puede ser problemática, en particular si los episodios convulsivos prefinales podrían no haber sido observados. En este caso, el esclarecimiento del destino de cada neurona eosinofílica puede ser logrado usando FluoroJade-B® o -C®.^{48,49} Pueden utilizarse otros marcadores más específicos de degeneración, necrosis y apoptosis, de acuerdo a los objetivos de la investigación y la experiencia de los investigadores.

La experiencia también afecta la evaluación de la respuesta glial. Los cambios reactivos de la astroglia ocurren con o sin degeneración neuronal previa. La astrogliosis protoplasmática puede perderse si el observador

no está familiarizado con detalles citomorfológicos astrogliales. La identificación de la astrogliosis fibrilar y la astrocitosis isomórfica, sin acumulación intracitoplasmática se vuelven aún más sofisticados. La sensibilidad intraobservadores puede ser incrementada, tanto para la astrogliosis fibrilar como para la protoplasmática, por la tinción para la proteína ácida fibrilar de los filamentos gliales (GFAP) y por el uso del marcador vimentina, ampliamente disponibles.¹⁷

Más recientemente, el papel de los mecanismos autoinmunes¹⁴ y la neuroinflamación han generado nueva atención en la epileptología veterinaria y llevaron a la introducción de conceptos de tratamientos inmunosupresores y antiinflamatorios.⁵⁰ Con respecto a la encefalitis autoinmune,

marcadores convencionales para subpoblaciones linfocitarias, anticuerpos y factores del complemento pueden dar luz sobre su compromiso específico,¹⁴ mientras que los infiltrados celulares se observan mediante tinciones estándar (por ej. HE).

Con moléculas unidas a calcio ionizado (Iba1), pueden ser fácilmente visualizados cambios de la actividad microglial, incluso sutiles, en tejidos parafinados de diferentes especies animales,⁵¹ incluyendo el hipocampo de perros.⁵² En combinación con CD-163, también ha probado ser un marcador confiable para la distinción de la respuesta microglia local y los macrófagos invasivos en encefalitis canina.⁵³

La ruptura de la barrera hematoencefálica debido a crisis epilépticas o patologías primarias conduciría a



POINTCARE V2

Equipo de química veterinaria
16 determinaciones en 10 minutos

Somos representantes oficiales de Pointcare V2 en nuestro país. Este nuevo analizador se adapta a la mayoría de las necesidades y el resto puede complementarse con los servicios y prestaciones que ofrece nuestro laboratorio.

 Laboratorio
Dr. Rapela

Ramón L. Falcón 2534, CABA
Tel: 4610-9999 / Fax 4610-9999 (int. 161)
Consultas: veterinariainformes@rapela.com.ar



Tabla 10. Ejemplo de un ciclo de procesamiento / impregnación específico para el CNS

Tiempo de incubación	Químico	Temperatura
6h	70% Etanol	40°C
4h	80% Etanol	40°C
4h	90% Etanol	40°C
4h	100% Etanol	40°C
4h	100% Etanol	40°C
4h	100% Etanol	40°C
2h	Xileno	40°C
2h	Xileno	40°C
2h	Xileno	40°C
1h	Parafina ^a	60°C
1h	Parafina ^a	60°C
1h	Parafina ^a	60°C
3h	Parafina ^a	60°C

Los tiempos del ciclo difieren si la fijación es realizada con altas concentraciones de formalina, como ocasionalmente se recomienda para grandes muestras.
^a Nosotros recomendamos el uso de parafina con 4 % DMSO (Paraplast®, Leica Biosystems, Nussloch)

efectos generalizados debido a la extravasación de fluido y moléculas que posiblemente promueven la epilepsia.⁵⁴ El edema cerebral posictal es usualmente muy prominente y, con un procesamiento adecuado del encéfalo, su extensión dentro de la sustancia blanca permanece visible por un período prolongado. En la sustancia gris, sin embargo, la reabsorción es rápida y el diagnóstico de edema puede requerir tinciones de moléculas de canales de agua-acuaporina 4.⁵⁵ Como sustituto para un posible influjo de agentes neuroactivos, puede realizarse la tinción inmunohistoquímica para albúmina.⁵⁴

La lista de herramientas histológicas podría ser ampliada. Aunque el principal propósito diagnóstico consiste en identificar cambios posictales y epileptogénicos, y arrojar luz acerca de posibles patologías epileptogénicas. Raramente es el panel

de tinciones que limita el éxito de la histología cerebral en pacientes clínicos. En cambio, el área anatómica relevante puede ser fácilmente ignorada. Para la mayoría de las investigaciones, la tinción HE combinada con tinción de Nissl y GFAP proveerían suficientes datos para el clínico.

¿Qué debería conocer el patólogo acerca del caso?

Los estudios patológicos de encéfalos epilépticos en animales tienen como principal objetivo identificar etiologías no diagnosticadas de crisis epilépticas, comorbilidades y el sustrato de la resistencia a drogas, así como también relacionar los cambios morfológicos con los hallazgos clínicos, incluyendo la focalización de las convulsiones.

Para una investigación significativa, se debe obtener un conjunto de ciertos datos del veterinario y/o del propietario (tabla 11) que clarifique factores predisponentes y datos del pedigrí, posibilidad de eventos precipitantes o predictivos, posibilidad de exposición a tóxicos, signos neurológicos, fenomenología y tiempo de evolución del desorden paroxístico, datos de IRM y EEG, problemas médicos concomitantes y respuesta a la terapia.

Los datos clínicos pueden ser estratificados, como Nivel 1 (básicos) que son obligatorios y como Nivel 2 (detalle) que son opcionales. Los cuestionarios son más beneficiosos si las preguntas son lo más objetivas y binarias posibles.

Si no se puede obtener la información del nivel 1, el esfuerzo es inútil porque las observaciones patológi-

Tabla 11. Datos esenciales (nivel 1) que deben ser recolectados para un examen posmortem significativo

I. Datos sobre el animal y su genealogía.	<ul style="list-style-type: none"> - Raza, edad, género. - Evidencia de crisis u otra enfermedad paroxística y neurológica en su pedigrí. - Alimentación usual y golosinas, cambios de dieta. - Exposición a toxinas/ medicamentos.
II. Datos de los eventos y presentación clínica.	<ul style="list-style-type: none"> - Posibles disparadores. - Semiología del inicio de las crisis y sus características. - Evidencia de automatismos. - Signos neurológicos interictales/neurolocalización. - Frecuencia y duración de las crisis. - Hallazgos anormales de RM y EEG. - Anormalidades de análisis de sangre, LCR y orina
III. Epicrisis	<ul style="list-style-type: none"> - Protocolo terapéutico y respuesta. - Cambios semiológicos. - Problemas médicos adquiridos recientemente. - Espacio de tiempo entre la última crisis y la muerte. - Muerte natural o eutanasia. - Muerte en estado epiléptico.


MEDICA-TEC



Nuevas tiras de orina y lector para uso veterinario exclusivo



UriDoctor VET
Pantalla Color Touch + Salida a PC
Autocalibración
ID: nombre de la mascota



HEALT MATE VET-11AC
9 Parámetros Habituales
Lectura manual o con lector
+ **Microalbuminuria**
y **Creatinina**
x 25 tiras



Impresora de Regalo

Av. Tucumán 2789 • 21427aaa, B.S. As., Argentina
tel: (54-11) 4754-4609 • ventas@medica-tec.com.ar • www.medica-tec.com



cas no pueden producir ni reemplazar las observaciones clínicas. Esos pacientes no deben ser incluidos en estudios científicos, ya que ni el impacto ni la relevancia de los hallazgos histológicos podrían ser reproducidos. Lo mismo ocurre en la obtención de animales control. La ausencia de crisis se debe determinar con la misma rigidez que se lo hace en la historia de pacientes epilépticos.

Conclusiones y panorama

La epilepsia es una enfermedad altamente prevalente en la práctica veterinaria, que demanda ser investigada utilizando una aproximación multi- y transdisciplinaria. Desafortunadamente, la patología encefálica siempre ha sido considerada más bien como una herramienta confirmativa antes que una herramienta para la investigación en estudios retrospectivos en animales de compañía. Esta pérdida de entusiasmo puede ser debido a la escasez de cambios tisulares en varias presentaciones clínicas,⁵⁶ aún en presentaciones clínicas muy severas, la a veces abrumadora severidad de cambios inespecíficos ictales y posictales y la dificultad de localizar el foco epiléptico en el cerebro entero sin EEG y datos de imágenes funcionales o un esquema de muestreo completo.

Aunque los avances en epileptología humana están dominados por las actividades en epilepsia focal, nosotros podemos beneficiarnos de tales experiencias y de los paradigmas que fueron generados a partir de estudios en ratones. De hecho, la epilepsia natural en perros y gatos se asemeja un patio de recreo ideal para testear hipótesis originadas de ratones y hombres. En efecto, los conceptos neuropatológicos compa-

rativos han desenmarañado importantes datos patobiológicos que pueden impactar sobre el manejo clínico y las consideraciones pronósticas de animales epilépticos.^{13,14}

En los animales queda por determinar los avances en EEG, las imágenes funcionales y la cirugía encefálica podrían traducirse en la remoción quirúrgica del tejido cerebral epileptogénico, más que en solamente la lesionectomía.¹ Mientras tanto, deberíamos beneficiarnos a partir de la disponibilidad de encéfalos posmortem, que ofrece una inapreciable oportunidad para estudiar los determinantes anatómicos, moleculares y neuroquímicos para la progresión de las crisis y la resistencia a las drogas, siempre y cuando el tejido haya sido almacenado y procesado adecuadamente y los cambios, en alta resolución, pueden ser atribuidos a regiones funcionales encefálicas específicas. Con la aplicación de los procedimientos aquí ilustrados, el número de casos de epilepsia de origen desconocido pueden disminuir aún más en el futuro.^{57,58}

La mayoría de estudios de tejidos publicados hasta ahora en perros y gatos subrayan la base neuroanatómica adecuada y la falta de esquemas de muestreos reproducibles. De esta forma, la relevancia de los hallazgos publicados para una gran población de animales epilépticos, permanece, en el mejor de los casos, oscura.

Aún si las investigaciones fueren de alta calidad y restringidas a laboratorios especializados, el muestreo adecuado de encéfalos epilépticos puede realizarse virtualmente en cualquier lugar, con un mínimo de entrenamiento requerido. Por otro lado, el verdadero impacto de los estudios depende en gran medida de estos tempranos y tan poco apreciados pasos de la investigación.

Como la misión de este grupo es fomentar el diagnóstico, la investigación y el cuidado clínico de la epilepsia en los animales de compañía, este trabajo tiene por objetivo asegurar un muestreo eficiente del encéfalo por patólogos y neurólogos. Las directrices descritas anteriormente han sido probadas en personal no entrenado y pueden ser rápidamente implementadas en cualquier laboratorio de patología que desee contribuir en la alianza contra la epilepsia.

Abreviaturas

AN: Núcleo amigdalóide; Ansi: lóbulo ansiforme; Aqu: acueducto mesencefálico; ARAS: sistema reticular activador ascendente; BA: arteria basilar; CA: cuerno de Ammón; CC: colículo caudal; CCG: giro compuesto caudal; Cing: giro cingulado; Cla: claustró; CN: núcleo caudado; CN-III/-VI/-VII: nervios craneanos III/VI/VII; CNS: sistema nervioso central; CoCa: cuerpo caloso; Cru: pilar cerebral; CruS: surco cruzado; Cul: culmen; CV: vértice caudal; DM: duramadre; DNA: ácido desoxirribonucleico; EEG: electroencefalografía; ERC: corteza entorrinal; FFPE: fijado en formalina incluido en parafina; FISS: fisuras, espacio interfoliar, surco; FisP: fisura primaria; Fol: Foliás; Forn: fórnix; GFAP: proteína glial fibrilar ácida; HC: comisura hipocámpal; HE: hematoxilina-eosina; HOR: sección horizontal; HS: esclerosis hipocámpal; IC: cápsula interna; IF: fosa intercrural; ILAE: Liga internacional contra la epilepsia; InsC: corteza insular; IVETF: Grupo de Trabajo Internacional de Epilepsia Veterinaria; LGN: núcleo geniculado lateral; LoLa: lóbulo lateral; LRS: surco rinal lateral; Mam: cuerpo mamilar; MAP: proteína asociada a microtúbulo; MCA: arteria cerebral media; MRI: imagen por resonancia magnética; OB: bulbo olfatorio; Ob: óbex; OC: quiasma óptico; PAG: sustancia gris periacueductal; Para: paraflóculo; ParaH: giro parahipocámpal; PeRC: corteza peririnal; OV:

vértice occipital; PiLo: lóbulo piriforme; Pit: glándula pituitaria; PL: lesión patológica; PoRC: corteza pos rinal; PPC: corteza piriforme; PraeCG: giro precruzado; ProG: Giro prorreano; ProS: surco prorreano; PSS: surco presilviano; Pyr: pirámides; RC: cóliculo rostral; RP: pedúnculo rostral; SAG: sección sagital; SN: núcleo septal; SO: estría olfatoria; SOB: hueso suboccipital; SplG: giro esplenial; SUDEP: muerte súbita inexplicable en epilepsia; TB: muestreo de cerebro; TFOP: fibras transversas del puente; Thal: tálamo; TILT: sección inclinada; TO: tubérculo olfatorio; Tra: cuerpo trapezoide; TS: sección transversa; Tub: tubérculo; TVB: cuerpo temporovernal; UB: cerebro no fijado; Uv: úvula; Verm: vermis; VC: corteza visual.

Referencias

- Shihab N, Summers BA, Benigni L, McEvoy AW, Volk HA. Novel approach to temporal lobectomy for removal of a cavernous hemangioma in a dog. *Vet Surg.* 2014;43(7):877–881. doi: 10.1111/j.1532-950X.2014.12246.x. [PubMed] [Cross Ref]
- Urbach H. The Term “Epileptogenic Lesion” and How to Use it. In: Urbach H, editor. *MRI in Epilepsy*. Heidelberg: Springer Berlin; 2013. pp. 21–23.
- Wolf M, Bruhnschwein A, Sauter-Louis C, Sewell AC, Fischer A. An inherited episodic head tremor syndrome in Doberman pinscher dogs. *Mov Disord.* 2011;26(13):2381–2386. doi: 10.1002/mds.23936. [PubMed] [Cross Ref]
- Packer RM, Berendt M, Bhatti S, Charalambous M, Cizinauskas S, De Risio L, Farquhar R, Hampel R, Hill M, Mandigers PJ, et al. Inter-observer agreement of canine and feline paroxysmal event semiology and classification by veterinary neurology specialists and non-specialists. *BMC Vet Res.* 2015;11(1):39. doi: 10.1186/s12917-015-0356-2. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- Seneviratne U, Cook M, D'Souza W. Focal abnormalities in idiopathic generalized epilepsy: a critical review of the literature. *Epilepsia.* 2014;55(8):1157–1169. doi: 10.1111/epi.12688. [PubMed] [Cross Ref]
- Pakozdy A, Gruber A, Kneissl S, Leschnik M, Halasz P, Thalhammer JG. Complex partial cluster seizures in cats with orofacial involvement. *J Feline Med Surg.* 2011;13(10):687–693. doi: 10.1016/j.jfms.2011.05.014. [PubMed] [Cross Ref]
- Lomoio S, Necchi D, Mares V, Scherini E. A single episode of neonatal seizures alters the cerebellum of immature rats. *Epilepsy Res.* 2011;93(1):17–24. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2010.10.013. [PubMed] [Cross Ref]
- Jokinen TS, Metsahonkala L, Bergamasco L, Viitmaa R, Syrja P, Lohi H, Snellman M, Jeserevics J, Cizinauskas S. Benign familial juvenile epilepsy in Lagotto Romagnolo dogs. *J Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine.* 2007;21(3):464–471. doi: 10.1111/j.1939-1676.2007.tb02991.x. [PubMed] [Cross Ref]
- Manford M, Fish DR, Shorvon SD. An analysis of clinical seizure patterns and their localizing value in frontal and temporal lobe epilepsies. *Brain.* 1996;119(Pt 1):17–40. doi: 10.1093/brain/119.1.17. [PubMed] [Cross Ref]
- O'Muircheartaigh J, Richardson MP. Epilepsy and the frontal lobes. *Cortex.* 2012;48(2):144–155. doi: 10.1016/j.cortex.2011.11.012. [PubMed] [Cross Ref]
- Toyoda I, Bower MR, Leyva F, Buckmaster PS. Early activation of ventral hippocampus and subiculum during spontaneous seizures in a rat model of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci.* 2013;33(27):11100–11115. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0472-13.2013. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- Cavazos JE, Das I, Sutula TP. Neuronal loss induced in limbic pathways by kindling: evidence for induction of hippocampal sclerosis by repeated brief seizures. *J Neurosci.* 1994;14(5 Pt 2):3106–3121. [PubMed]
- Wagner E, Rosati M, Molin J, Foitzik U, Wahle AM, Fischer A, et al. Hippocampal Sclerosis in Feline Epilepsy. *Brain Pathology.* 2014. [PubMed]
- Klang A, Schmidt P, Kneissl S, Bago Z, Vincent A, Lang B, Moloney T, Bien CG, Halasz P, Bauer J, et al. IgG and complement deposition and neuronal loss in cats and humans with epilepsy and voltage-gated potassium channel complex antibodies. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2014;73(5):403–413. doi: 10.1097/NEN.000000000000063. [PubMed] [Cross Ref]
- Pakozdy A, Halasz P, Klang A, Bauer J, Leschnik M, Tichy A, Thalhammer JG, Lang B, Vincent A. Suspected limbic encephalitis and seizure in cats associated with voltage-gated potassium channel (VGKC) complex antibody. *J Veterinary Internal Medicine/American College of Veterinary Internal Medicine.* 2013;27(1):212–214. doi: 10.1111/jvim.12026. [PubMed] [Cross Ref]
- Thom M. Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2014;40(5):520–543. doi: 10.1111/nan.12150. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- Blumcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Bartolomei F, Bernasconi A, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia.* 2013;54(7):1315–29. [PubMed]
- Milne ME, Anderson GA, Chow KE, O'Brien TJ, Moffat BA, Long SN. Description of technique and lower reference limit for magnetic resonance

- imaging of hippocampal volumetry in dogs. *Am J Vet Res.* 2013;74(2):224–231. doi: 10.2460/ajvr.74.2.224. [PubMed] [Cross Ref]
19. Kuwabara T, Hasegawa D, Kobayashi M, Fujita M, Orima H. Clinical magnetic resonance volumetry of the hippocampus in 58 epileptic dogs. *Vet Radiol Ultrasound.* 2010;51(5):485–490. doi: 10.1111/j.1740-8261.2010.01700.x. [PubMed] [Cross Ref]
 20. Hudson LP, Munoz DG, Miller L, McLachlan RS, Girvin JP, Blume WT. Amygdaloid sclerosis in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol.* 1993;33(6):622–631. doi: 10.1002/ana.410330611. [PubMed] [Cross Ref]
 21. Lahl R, Villagran R, Teixeira W. Neuropathology of focal epilepsies. *John Libbey Eurotext.* 2003.
 22. Cheong JY, Wong C, Bleasel A, Varikatt W, Ng T, Dexter MA. Late onset Rasmussen's encephalitis with triple pathology. *J Clin Neurosci.* 2009;16(12):1677–1681. doi: 10.1016/j.jocn.2009.02.042. [PubMed] [Cross Ref]
 23. Auer RN, Kalimo H, Olsson Y, Siesjö BK. The temporal evolution of hypoglycemic brain damage. II. Light- and electron-microscopic findings in the hippocampal gyrus and subiculum of the rat. *Acta Neuropathol.* 1985;67(1–2):25–36. doi: 10.1007/BF00688121. [PubMed] [Cross Ref]
 24. Potschka H, Fischer A, von Ruden EL, Hulsmeyer V, Baumgartner W. Canine epilepsy as a translational model? *Epilepsia.* 2013;54(4):571–579. doi: 10.1111/epi.12138. [PubMed] [Cross Ref]
 25. Singer M. *The brain of the dog in section.* Philadelphia: Saunders; 1962.
 26. Reinoso-Suárez F. *Topographischer Hirnatlas der Katze für experimental-physiologische Untersuchungen.* E. Merck AG: Darmstadt; 1961.
 27. Pakozdy A, Angerer C, Klang A, König EH, Probst A. Gyration of the Feline Brain: Localization, Terminology and Variability. *Anatomia, Histologia, Embryologia.* 2014. [PubMed]
 28. Gil VA. *Functional neuroanatomy of the dog.* Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona; 2012.
 29. Kornegay JN, Oliver JE, Jr, Gorgacz EJ. Clinicopathologic features of brain herniation in animals. *J Am Vet Med Assoc.* 1983;182(10):1111–1116. [PubMed]
 30. Masuo Y, Imai T, Shibato J, Hirano M, Jones OA, Maguire ML, Satoh K, Kikuchi S, Rakwal R. Omic analyses unravels global molecular changes in the brain and liver of a rat model for chronic Sake (Japanese alcoholic beverage) intake. *Electrophoresis.* 2009;30(8):1259–1275. doi: 10.1002/elps.200900045. [PubMed] [Cross Ref]
 31. Bando SY, Alegro MC, Amaro E, Jr, Silva AV, Castro LH, Wen HT, Lima Lde A, Brentani H, Moreira-Filho CA. Hippocampal CA3 transcriptome signature correlates with initial precipitating injury in refractory mesial temporal lobe epilepsy. *PLoS ONE.* 2011;6(10):e26268. doi: 10.1371/journal.pone.0026268. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
 32. Thom M. *Neuropathology of Epilepsy.* In: Rugg-Gunn F, Smalls J, editors. *From Membranes to Mankind - A Practical Guide to Epilepsy.* 14. London: Epilepsy Society; 2013. pp. 27–50.
 33. Katellaris A, Kencian J, Dufflou J, Hilton JM. Brains at necropsy: to fix or not to fix? *J Clin Pathol.* 1994;47(8):718–720. doi: 10.1136/jcp.47.8.718. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
 34. Adamec RE, Stark-Adamec C. Partial kindling and emotional bias in the cat: lasting aftereffects of partial kindling of the ventral hippocampus. I. Behavioral changes. *Behav Neural Biol.* 1983;38(2):205–222. doi: 10.1016/S0163-1047(83)90212-1. [PubMed] [Cross Ref]
 35. Adamec RE. Partial kindling and behavioral pathologies. *Int Rev Neurobiol.* 2001;45:409–434. doi: 10.1016/S0074-7742(01)45021-5. [PubMed] [Cross Ref]
 36. Adamec R. Behavioral and epileptic determinants of predatory attack behavior in the cat. *The Canadian J Neurological Sciences Le J Canadien des Sciences Neurologiques.* 1975;2(4):457–466. [PubMed]
 37. Sasaki M, Tohyama K, Matsunaga S, Nakamura M, Tomizawa N, Inoue T, Ogawa H, Ehara S, Ogawa A. MRI identification of dorsal hippocampus homologue in human brain. *Neuroreport.* 2004;15(14):2173–2176. doi: 10.1097/00001756-200410050-00005. [PubMed] [Cross Ref]
 38. Witter MP, Groenewegen HJ. Laminal origin and septotemporal distribution of entorhinal and perirhinal projections to the hippocampus in the cat. *J Comp Neurol.* 1984;224(3):371–385. doi: 10.1002/cne.902240305. [PubMed] [Cross Ref]
 39. Woznicka A, Kosmal A. Cytoarchitecture of the canine perirhinal and postrhinal cortex. *Acta Neurobiol Exp.* 2003;63(3):197–209. [PubMed]
 40. Kowalska DM, Kusmieriek P, Kosmal A, Mishkin M. Neither perirhinal/entorhinal nor hippocampal lesions impair short-term auditory recognition memory in dogs. *Neuroscience.* 2001;104(4):965–978. doi: 10.1016/S0306-4522(01)00140-3. [PubMed] [Cross Ref]
 41. Margerison JH, Corsellis JA. Epilepsy and the temporal lobes. A clinical, electroencephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy, with particular reference to the temporal lobes. *Brain.* 1966;89(3):499–530. doi: 10.1093/brain/89.3.499. [PubMed] [Cross Ref]

42. Crooks R, Mitchell T, Thom M. Patterns of cerebellar atrophy in patients with chronic epilepsy: a quantitative neuropathological study. *Epilepsy Res.* 2000;41(1):63–73. doi: 10.1016/S0920-1211(00)00133-9. [PubMed] [Cross Ref]
43. Baiker K, Hofmann S, Fischer A, Godde T, Medl S, Schmahl W, Bauer MF, Matiasek K. Leigh-like subacute necrotising encephalopathy in Yorkshire Terriers: neuropathological characterisation, respiratory chain activities and mitochondrial DNA. *Acta Neuropathol.* 2009;118(5):697–709. doi: 10.1007/s00401-009-0548-6. [PubMed] [Cross Ref]
44. Fischer M, Hossmann KA. No-reflow after cardiac arrest. *Intensive Care Med.* 1995;21(2):132–141. doi: 10.1007/BF01726536. [PubMed] [Cross Ref]
45. Oehmichen M, Auer RN, König HG. Methods in Forensic Neuropathology. In: Oehmichen M, editor. *Forensic Neuropathology and Associated Neurology.* Berlin: Springer; 2006. pp. 83–94.
46. Jeans A, Esiri M. Brain histology. *Pract Neurol.* 2008;8(5):303–310. doi: 10.1136/jnnp.2008.156893. [PubMed] [Cross Ref]
47. Blumcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmieri A, Jacques TS, Avanzini G, Barkovich AJ, Battaglia G, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia.* 2011;52(1):158–174. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
48. Pitkanen A, Nissinen J, Nairismagi J, Lukasiuk K, Grohn OH, Miettinen R, Kauppinen R. Progression of neuronal damage after status epilepticus and during spontaneous seizures in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Prog Brain Res.* 2002;135:67–83. doi: 10.1016/S0079-6123(02)35008-8. [PubMed] [Cross Ref]
49. Wang L, Liu YH, Huang YG, Chen LW. Time-course of neuronal death in the mouse pilocarpine model of chronic epilepsy using Fluoro-Jade C staining. *Brain Res.* 2008;1241:157–167. doi: 10.1016/j.brainres.2008.07.097. [PubMed] [Cross Ref]
50. Kobow K, Auvin S, Jensen F, Loscher W, Mody I, Potschka H, Prince D, Sierra A, Simonato M, Pitkanen A, et al. Finding a better drug for epilepsy: antiepileptogenesis targets. *Epilepsia.* 2012;53(11):1868–1876. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03716.x. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
51. Ahmed Z, Shaw G, Sharma VP, Yang C, McGowan E, Dickson DW. Actin-binding proteins coronin-1a and IBA-1 are effective microglial markers for immunohistochemistry. *J Histochem Cytochem.* 2007;55(7):687–700. doi: 10.1369/jhc.6A7156.2007. [PubMed] [Cross Ref]
52. Hwang IK, Lee CH, Li H, Yoo KY, Choi JH, Kim DW, Kim DW, Suh HW, Won MH. Comparison of ionized calcium-binding adapter molecule 1 immunoreactivity of the hippocampal dentate gyrus and CA1 region in adult and aged dogs. *Neurochem Res.* 2008;33(7):1309–1315. doi: 10.1007/s11064-007-9584-6. [PubMed] [Cross Ref]
53. Park ES, Uchida K, Nakayama H. Establishment of a rat model for canine necrotizing meningoencephalitis (NME) *Vet Pathol.* 2014;51(6):1151–1164. doi: 10.1177/0300985813519115. [PubMed] [Cross Ref]
54. van Vliet EA, Aronica E, Gorter JA. Blood–brain barrier dysfunction, seizures and epilepsy. *Seminars in cell & Developmental biology.* 2014. [PubMed]
55. Isoardo G, Morra I, Chiarle G, Audrito V, Deaglio S, Melcarne A, Junemann C, Naddeo M, Cogoni M, Valentini MC, et al. Different aquaporin-4 expression in glioblastoma multiforme patients with and without seizures. *Mol Med.* 2012;18:1147–1151. doi: 10.2119/molmed.2012.00015. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
56. Buckmaster PS, Smith MO, Buckmaster CL, LeCouteur RA, Dudeck FE. Absence of temporal lobe pathology in dogs with medically intractable epilepsy. *J Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine.* 2002;16(1):95–99. doi: 10.1111/j.1939-1676.2002.tb01612.x. [PubMed] [Cross Ref]
57. Schriefel S, Steinberg TA, Matiasek K, Ossig A, Fenske N, Fischer A. Etiologic classification of seizures, signalment, clinical signs, and outcome in cats with seizure disorders: 91 cases (2000–2004) *J Am Vet Med Assoc.* 2008;233(10):1591–1597. doi: 10.2460/javma.233.10.1591. [PubMed] [Cross Ref]
58. Wahle AM, Bruhschwein A, Matiasek K, Putschbach K, Wagner E, Mueller RS, Fischer A. Clinical characterization of epilepsy of unknown cause in cats. *J Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine.* 2014;28(1):182–188. doi: 10.1111/jvim.12250. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
59. Lüders HO, Awad I. Conceptual considerations. In: Lüders HO, editor. *Epilepsy Surgery.* New York: Raven; 1992. pp. 51–62.