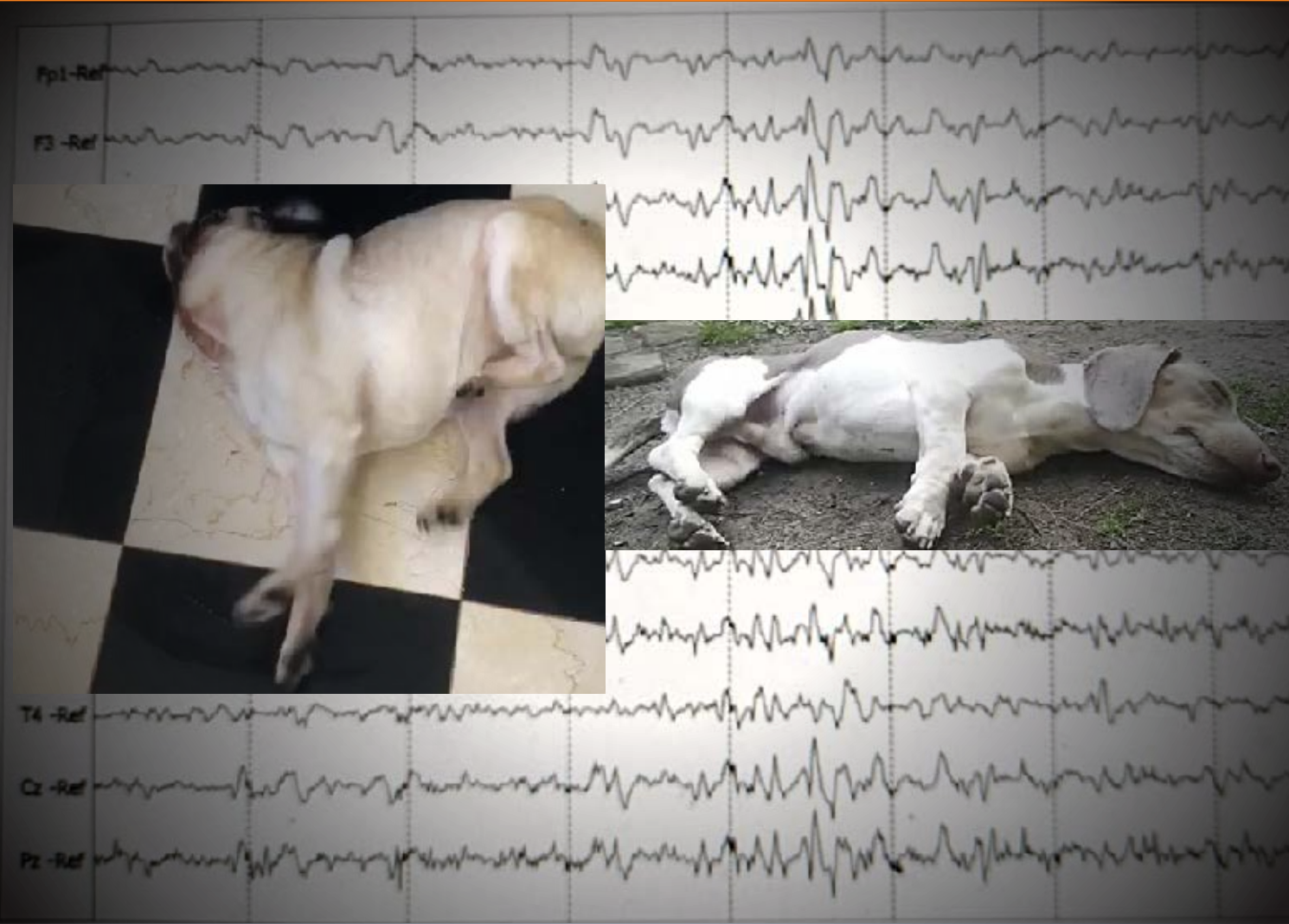


Revista Argentina de NEUROLOGÍA VETERINARIA

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

Volumen 9 | Nº 2 | 2021



Nota del editor

Esperábamos con ansias el 2021, como si mágicamente fuera a cambiar el escenario que tanto nos complicó en el 2020. Sin embargo, la pandemia de coronavirus SARS-CoV-2 no muestra señales de remisión. Europa se encuentra golpeada por la tercera ola de coronavirus, con el epicentro en España. También en América el virus avanza sin tregua, especialmente en Estados Unidos y Brasil. Otro de los grandes focos se encuentra en India, que es por lejos el país asiático más castigado por esta pandemia. Al día de hoy, y en cifras totales, más de 101 millones de personas en todo el mundo han sido diagnosticadas de coronavirus y, de ellas, más de 2,1 millones han perdido la vida.

Las primeras vacunas contra el coronavirus empezaron a aplicarse, justo cuando el número de contagios y muertes volvió a dispararse en numerosos países. Este hecho, junto con la relativa lentitud de un proceso que corre contra el tiempo, ha terminado de concientizar a la gente que el fin de la pandemia no está a la vuelta de la esquina. Parte del problema es que muchas de las vacunas todavía tienen que superar algunos obstáculos, como la aprobación final a cargo de los entes reguladores, el logro de una plataforma adecuada en cada país para vacunar a las poblaciones vulnerables y prioritarias, y el acceso equitativo a nivel mundial, que requiere esfuerzos multilaterales para garantizar una inmunización global que impida que el virus se mueva rápida y libremente. En este contexto, lo positivo es que las vacunas están demostrando ser efectivas, y que podrían adaptarse rápidamente en caso que haya nuevas cepas que pudieran evadir su acción.



En este escenario, es preciso destacar que nuestra profesión se encuentra en un lugar de privilegio. Reconocidos como trabajadores esenciales, los veterinarios hemos tenido la posibilidad de trabajar desde el inicio de la pandemia, mitigando los perjuicios económicos que afectaron a la mayoría de la población. Nuestra tarea fue muy importante, desde muchos aspectos: brindando la atención médica necesaria para los animales en un momento de aislamiento y distanciamiento social en el que, más que nunca, se transformaron en apoyo emocional crítico para sus tutores responsables; participando en actividades interdisciplinarias que permitieron optimizar la atención de las personas, por ejemplo, colaborando en el diseño de un nuevo dispositivo en los respiradores mecánicos que permite la ventilación simultánea de 2 pacientes; o aportando respiradores al sistema sanitario; garantizando toda la cadena de servicios de inspección y regulación veterinaria nacionales y regionales que aseguran el suministro de alimentos

para la población; y colaborando en el desarrollo de pruebas diagnósticas y de eficiencia de vacunas para coronavirus.

Por otra parte, el distanciamiento social no ha impedido la realización de actividades científicas y académicas. Esta etapa de crisis generó un cambio en las costumbres y permitió el paso de la modalidad presencial (tan apreciada por los veterinarios) a la modalidad virtual. La oferta ha sido impresionante, y nos dio la posibilidad de sostener la capacitación y el desarrollo profesional.

Visto en perspectiva, la situación no ha sido tan mala para los veterinarios. Pudimos seguir con nuestras actividades laborales, colaborando activamente con la salud pública, y también pudimos cumplir con nuestro proceso de aprendizaje y perfeccionamiento. Es fundamental que continuemos ejerciendo responsablemente nuestra profesión, implementando los protocolos apropiados de bioseguridad para nuestra propia protección y la de los que nos rodean. Y no debemos olvidar que parte de nuestro trabajo es intercambiar experiencias y comunicar. Sin duda, esta nueva realidad ha generado cambios en nuestra manera de actuar, que sería bueno que pudiéramos ponerlos en común. Tenemos el medio (la Revista Argentina de Neurología Veterinaria), el entorno institucional (Neurovet y Neurolatinvet), y las capacidades para hacerlo, fruto de nuestra experiencia laboral. Pongamos manos a la obra, y hagamos de esta comunidad virtual una comunidad real y efectiva.

Prof. Dr. Fernando C. Pellegrino
Editor Responsable

Vol. 9, Nº 2, 2021
Buenos Aires, Argentina
ISSN: 1853-1512

Revista de publicación anual de la Asociación Argentina de Neurología Veterinaria (NEUROVET Argentina). Órgano de difusión de la Asociación Latinoamericana de Neurología Veterinaria (NEUROLATINVET).

Editor Responsable
Prof. Dr. Fernando C. Pellegrino

Comité Editorial
Méd. Vet. Daniel Farfallini

Méd. Vet. Elizabeth L. Pacheco
Méd. Vet. María Laura Vazzoler
Méd. Vet. Adriana Paula Rosso

Comité Evaluador
Los árbitros externos son designados por el Comité Editorial en función de la temática de los trabajos recibidos.

Informes
Comité Editorial de la Revista Argentina de Neurología Veterinaria
Portela 929 - C1406FDS
Ciudad Autónoma de Buenos Aires - República Argentina
Tel.: (54-11) 4611-7995
e-mail: neurovet@neurovetargentina.com.ar

Armado y diagramación

© 2021 – by Editorial Inter-Médica S.A.I.C.I.
Junín 917 – Piso 1º "A" – C1113AAC
Ciudad Autónoma de Buenos Aires - República Argentina
Tels.: (54-11) 4961-7249 / 4961-9234 / 4962-3145
FAX: (54-11) 4961-5572
E-mail: info@inter-medica.com.ar
E-mail: ventas@inter-medica.com.ar
http://www.inter-medica.com.ar
Los artículos de la revista no pueden ser reproducidos total o parcialmente sin la autorización expresa del Comité Editorial. La dirección no se responsabiliza por los conceptos vertidos en los artículos publicados, los que tienen sus respectivos autores responsables.

Algunas consideraciones complementarias a las declaraciones de consenso IVETF 2015.

PARTE 1: Clasificación de las crisis epilépticas y de las epilepsias

Pellegrino, Fernando C*

* MV, PhD, Profesor Titular Facultad de Ciencias Veterinarias- UBA

Introducción

En 2014, un grupo de veterinarios especialistas y no especialistas en neurología fundaron el Grupo de Trabajo Internacional de Epilepsia Veterinaria (IVETF, de su sigla en inglés). Su principal objetivo fue aportar a la comunidad veterinaria, a los criadores y a los tutores de perros (y en parte a los de gatos), con declaraciones de consenso en las áreas críticas en el campo de la epilepsia (Volk 2015). Tales declaraciones incluyeron: a) 2 informes de consenso en lo que se refiere a definición, clasificación y terminología de epilepsia en animales de compañía (Berendt *et al.* 2015), y al estado actual del conocimiento sobre epilepsia idiopática de origen genético o de origen genético sospechado en razas puras (Hülsmeier *et al.* 2015); b) 3 propuestas de consenso en cuanto al enfoque diagnóstico de

la epilepsia en perros (De Risio *et al.* 2015), al tratamiento médico de la epilepsia canina en Europa (Bhatti *et al.* 2015), y a los resultados de las intervenciones terapéuticas en epilepsia canina y felina (Potschka *et al.* 2015); y c) 2 recomendaciones, para un protocolo de Imágenes por Resonancia Magnética (IRM) específico para epilepsia (Rusbridge *et al.* 2015), y para la toma de muestras y el procesamiento sistemático de encéfalos de perros y gatos epilépticos (Matiasek *et al.* 2015).

Las declaraciones de consenso fueron largamente esperadas por la comunidad veterinaria, que necesitaba una definición práctica de la epilepsia en un contexto clínico operativo, para facilitar su reconocimiento precoz y posibilitar la elaboración de un protocolo de trabajo que contribuyera a la toma de decisiones en el manejo integral de los pacientes con crisis epilépticas (Pellegrino 2014). En este sentido, las declaraciones

IVETF son un aporte fundamental, y se han constituido en el marco de trabajo teórico-práctico imprescindible para abordar el fenómeno epiléptico, además de ofrecer una plataforma confiable y válida que facilita la comunicación entre los grupos de interés que rodean al paciente epiléptico, utilizando un "lenguaje común" consensuado.

Sin embargo, aunque en las declaraciones de consenso es posible encontrar todos los elementos necesarios para alcanzar los objetivos fijados por el Grupo de Trabajo, pueden existir diferencias en la aplicación o en la interpretación de conceptos y términos, que posiblemente requieran ciertas consideraciones, sugerencias o recomendaciones para ser utilizadas en casos particulares. Por otra parte, todas las clasificaciones necesitan ser sometidas periódicamente a reconsideración y revisión, para que puedan cumplir las expectativas de cada uno de

los grupos de interés que forman parte del campo de la epileptología veterinaria. En este sentido, es importante destacar que el proceso debe ser flexible y multidimensional, para constituir, en esencia, una base de datos que forme los pilares de un manual de diagnóstico (Shorvon 2011).

El objetivo de este trabajo es incorporar algunos conceptos que puedan complementar los criterios de clasificación de las crisis y de las epilepsias en los animales de compañía, teniendo en cuenta la nueva clasificación de las epilepsias de la Liga Internacional contra la Epilepsia (de su sigla en inglés, ILAE) (Fischer *et al.* 2017; Scheffer *et al.* 2017).

CLASIFICACIÓN ACTUAL EN MEDICINA VETERINARIA (IVETF 2015)

La actual clasificación IVETF de los **tipos de crisis** se basa en su semiología, e incluye: crisis epilépticas focales, crisis epilépticas generalizadas y crisis epilépticas focales que evolucionan para generalizarse (Berendt *et al.* 2015). En las crisis focales, la actividad eléctrica anormal se origina en un grupo localizado de neuronas o en una red neuronal situada en uno de los hemisferios cerebrales. Los signos clínicos reflejan las funciones del área involucrada. Clínicamente, pueden presentarse como: a) Motoras (fenómeno motor episódico focal, por ejemplo espasmos faciales, movimientos de sacudidas repetidas de la cabeza, parpadeo rítmico, movimientos involuntarios de la musculatura facial o movimientos repetidos de una extremidad); b) Autonómicas (con componentes parasimpáticos y epigástricos, por ejemplo pupilas dilatadas, hipersalivación

o vómitos); y/o c) 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 como, por ejemplo, ansiedad, inquietud, reacciones de temor inexplicable, demandas de atención anormales o apego excesivo hacia el propietario).

Las crisis epilépticas generalizadas se caracterizan por compromiso bilateral (ambos lados del cuerpo y, por lo tanto, compromiso de ambos hemisferios cerebrales). Como regla, el animal pierde la conciencia durante la crisis epiléptica generalizada (excepto durante las crisis mioclónicas). También puede ocurrir, salvo en las crisis mioclónicas, salivación, micción o defecación. Las crisis epilépticas generalizadas que resultan en actividad motora bilateral pueden ser: a) convulsivas (tónico-clónicas, tónicas, clónicas o mioclónicas); y b) no convulsivas (atónicas). Llama la atención que no se haya considerado la inclusión de las crisis de ausencias, teniendo en cuenta que han sido descritas en perros, bajo la forma de ausencias típicas (Wielaender 2018) o ausencias mioclónicas (Poma *et al.* 2010).

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. Las crisis epilépticas focales que evolucionan para generalizarse son las más frecuentemente observadas en los perros (Berendt *et al.* 2015).

La actual clasificación IVETF de los **tipos de epilepsia**, definidos

por su etiología, incluyen la epilepsia idiopática y la epilepsia estructural (Berendt *et al.* 2015). La epilepsia idiopática (definiendo idiopática como una enfermedad con entidad propia, per se), debe ser considerada como un término general y transicional, que puede ser subclasificada en 3 subgrupos que reflejan los avances en el área del conocimiento: a) Epilepsia idiopática (epilepsia genética): cuando se ha identificado un gen causativo para epilepsia o se han confirmado los antecedentes genéticos; b) Epilepsia idiopática (epilepsia genética sospechada): cuando existe evidencia de una influencia genética apoyada por una alta prevalencia racial (más del 2%), análisis genealógicos y/o acumulación de individuos epilépticos familiares; y c) Epilepsia idiopática (de causa desconocida): la epilepsia en la que la naturaleza de la causa subyacente permanece desconocida y no existe evidencia de epilepsia estructural (Berendt *et al.* 2015).

La epilepsia estructural se caracteriza por la ocurrencia de crisis epilépticas causadas por enfermedades cerebrales intracraneanas, incluyendo trastornos vasculares, inflamatorios/infecciosos, traumáticos, anomalías de desarrollo, neoplásicos y degenerativos confirmados mediante diagnóstico por imagen, análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR), pruebas de ADN o hallazgos pos mortem (Berendt *et al.* 2015).

CLASIFICACIÓN ACTUAL DE LAS EPILEPSIAS EN MEDICINA HUMANA (ILAE 2017)

El objetivo principal de la nueva clasificación ILAE 2017 es el

diagnóstico de los pacientes, pero también resulta fundamental para la investigación de la epilepsia, el desarrollo de terapias antiepilépticas y la comunicación en todo el mundo. La nueva clasificación presenta 3 niveles, que incluyen en forma sucesiva: a) el tipo de crisis; b) el tipo de epilepsia; y c) el síndrome epiléptico, en el que se puede establecer un diagnóstico sindrómico específico. A lo largo de todas las etapas se incorpora la etiología, ya que a menudo tiene implicancias significativas en el tratamiento. La clasificación del tipo de crisis y del tipo de epilepsia tiene en cuenta los resultados de investigaciones diagnósticas, como el electroencefalograma (EEG) y los estudios de neuroimágenes, junto con otros estudios que exploran la causa subyacente de la epilepsia. La etiología se divide en 6 subgrupos, seleccionados por sus posibles consecuencias terapéuticas (Scheffer *et al.* 2017).

En relación a los **tipos de crisis**, el principal objetivo de la actual clasificación ILAE 2017 es proporcionar un marco de comunicación para uso clínico. La terminología de los tipos de crisis fue diseñada para ser de utilidad en la descripción de las características cardinales de las crisis y para servir como

uno de los componentes clave de la clasificación más grande de las epilepsias (Fisher *et al.* 2017).

La clasificación de las crisis comienza con determinar si las manifestaciones iniciales son focales o generalizadas (**Fig. 1**). El inicio puede ser indetectable o no estar claro, en cuyo caso la crisis se denomina de inicio desconocido. Para las crisis focales, el nivel de conciencia puede ser incluido en el tipo de crisis; si bien es solamente una característica, es de suficiente importancia práctica para justificar su uso como clasificador de las crisis. El Grupo de Trabajo ILAE adoptó el nivel de perceptividad (“awareness”) como un marcador sustituto relativamente simple para la conciencia. En este contexto, la conciencia se refiere a la percepción o el conocimiento de los eventos que ocurren durante una crisis, no al conocimiento de si se produjo una crisis. Conciencia preservada significa que la persona es consciente de sí mismo y del entorno durante la crisis, incluso aunque se encuentre inmóvil. Una crisis focal con conciencia alterada significa que existe una alteración del nivel de perceptividad en cualquier parte del desarrollo temporal de la crisis. Además, las crisis focales se diferencian en aquellas

que, al inicio, presentan signos motores y no motores. Ambos métodos de clasificación están disponibles y pueden ser usados en conjunto. El nombre de una crisis focal puede omitir mencionar el nivel de conciencia cuando éste no sea aplicable, o bien sea desconocido. De este modo, se clasifica la crisis directamente de acuerdo con las características de inicio motoras o no motoras. Los términos de inicio motor o de inicio no motor también pueden omitirse cuando un término subsiguiente genere un nombre que no sea ambiguo para la crisis. La clasificación de una crisis individual puede detenerse en cualquier nivel de clasificación. Se permiten descriptores adicionales, y su uso puede depender de la experiencia y los propósitos de la persona que clasifica la crisis (versión extendida de la clasificación básica) (**Fig. 2**). Las crisis generalizadas están divididas en crisis motoras y no motoras (ausencias), con divisiones subsiguientes que las describen mejor. Para las crisis de inicio desconocido, la clasificación de 2017 permite agregar de una manera limitada un número de calificadores, con el fin de caracterizarlas mejor (versión extendida de la clasificación básica) (Fischer *et al.* 2017).

Clasificación de los tipos de crisis, versión básica ILAE 2017¹

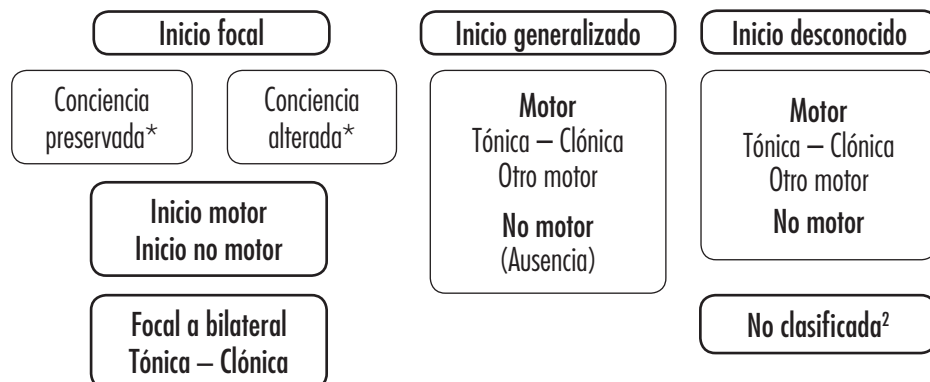


Figura 1. Clasificación Operacional Básica de los tipos de crisis, ILAE 2017.

¹ Definiciones, otros tipos de crisis y descriptores están listados en el artículo que incluye términos y glosarios.

² Debido a la información inadecuada o imposibilidad de ubicar en las otras categorías de tipos de crisis.

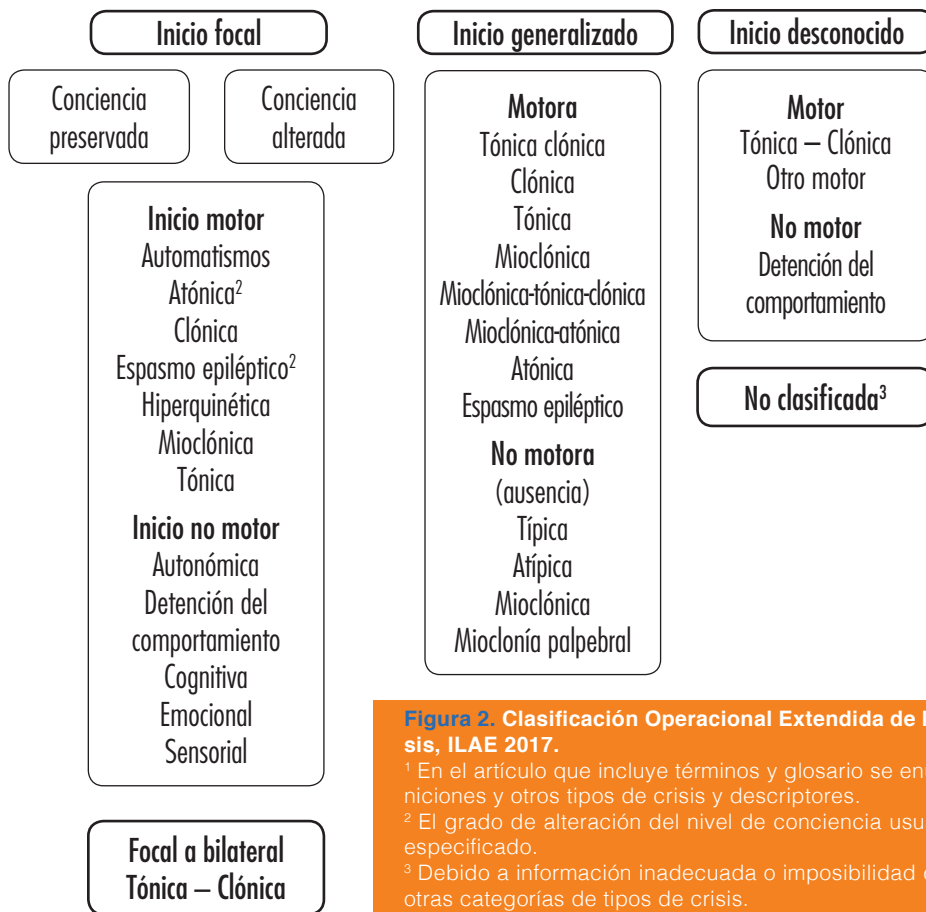


Figura 2. Clasificación Operacional Extendida de los tipos de crisis, ILAE 2017.

¹ En el artículo que incluye términos y glosario se enumeran las definiciones y otros tipos de crisis y descriptores.

² El grado de alteración del nivel de conciencia usualmente no está especificado.

³ Debido a información inadecuada o imposibilidad de ubicar en las otras categorías de tipos de crisis.

En algunos entornos, la clasificación según el tipo de crisis puede ser el nivel máximo posible para el diagnóstico, ya que puede no haber acceso a EEG, registros de videos o estudios de diagnóstico por imágenes. En otros casos, simplemente puede haber muy poca información disponible para establecer un diagnóstico de nivel más alto, como cuando un paciente solo ha tenido una crisis (Scheffer *et al.* 2017).

La clasificación de los tipos de crisis es importante en medicina humana por varias razones: a) la clasificación se convierte en un esquema para la comunicación entre los médicos que atienden a

personas con epilepsia en todo el mundo; b) la clasificación permite agrupar a los pacientes para un tipo de tratamiento. Algunas agencias reguladoras aprueban medicamentos o dispositivos indicados para tipos específicos de crisis. Una nueva clasificación debe corresponderse adecuadamente a las indicaciones existentes para el uso de medicamentos o dispositivos; c) la agrupación por tipo de crisis podría proporcionar un enlace útil a síndromes o etiologías específicos, por ejemplo, al observar una asociación entre crisis gelásticas y hamartoma hipotalámico, o espasmos epilépticos con esclerosis tuberosa; d) la clasificación

permite a los investigadores centrar mejor sus estudios en los mecanismos de los diferentes tipos de crisis, y e) una clasificación proporciona palabras a los pacientes para describir su enfermedad (Fisher *et al.* 2017).

Con relación al **tipo de epilepsia** (segundo nivel de clasificación), el paciente puede tener: a) epilepsia generalizada; b) epilepsia focal; c) epilepsia combinada focal y generalizada; o d) epilepsia desconocida. El tipo de epilepsia también puede ser el nivel final de diagnóstico alcanzable cuando el médico es incapaz de establecer un diagnóstico del síndrome de epilepsia (Scheffer *et al.* 2017).

Los pacientes con epilepsia generalizada presentan crisis generalizadas de distintos tipos (crisis de ausencia, mioclónicas, atónicas, tónicas o tónico-clónicas). El diagnóstico de la epilepsia generalizada se establece clínicamente, respaldado por la presencia de descargas interictales típicas registradas en un EEG (por ej., punta-onda generalizada). Un antecedente familiar de crisis o epilepsia generalizada refuerza la susceptibilidad. En relación con la terminología, una epilepsia genética/idiopática generalizada es una epilepsia con crisis generalizadas asociadas con patrones generalizados epileptiformes en el EEG, que se considera tiene etiología genética. Sin embargo, esto no siempre implica que estas epilepsias sean hereditarias o puedan transmitirse a la descendencia, ya que la etiología genética puede ser una mutación espontánea nueva, o la herencia puede ser compleja. El término epilepsia generalizada idiopática se utiliza como sinónimo de epilepsia genética generalizada, y un médico puede elegir qué término utilizar, según la importancia del énfasis en la herencia genética para un determinado paciente. Las epilepsias genéticas/idiopáticas generalizadas incluyen 4 síndromes bien establecidos: la epilepsia de ausencia infantil, epilepsia de ausencia juvenil, epilepsia mioclónica juvenil y epilepsia con crisis generalizadas tónico-clónicas (Scheffer *et al.* 2017).

Los pacientes con epilepsia focal tienen diferentes tipos de crisis unifocales o multifocales, así como crisis que afectan un solo hemisferio cerebral. El EEG interictal suele mostrar descargas focales epileptiformes, pero el diagnóstico se establece clínicamente y se confirma con los resultados

del EEG. Las imágenes que muestran una anomalía encefálica estructural focal pueden resultar de apoyo, aunque los pacientes con etiologías genéticas e imágenes normales también pueden padecer epilepsia focal. Existen varias epilepsias focales autolimitadas, que por lo general comienzan en la niñez, como la epilepsia autolimitada con puntas centrotemporales y las epilepsias occipitales infantiles autolimitadas, entre otras (Scheffer *et al.* 2017).

La clasificación ILAE 2017 incorpora el nuevo grupo de epilepsias combinadas generalizadas y focales, ya que algunos pacientes tienen crisis tanto generalizadas como focales. El diagnóstico se establece clínicamente y se confirma con los resultados del EEG, que puede mostrar tanto descargas generalizadas de punta-onda como descargas focales epileptiformes, pero no se requiere el registro de actividad epileptiforme para el diagnóstico (Scheffer *et al.* 2017).

El término 'desconocido' es utilizado para indicar que se entiende que el paciente tiene epilepsia, pero no es posible describir si es focal, generalizada o una combinación de ambas. Esto puede ocurrir debido a falta de información para clasificar la epilepsia como, por ejemplo, si el EEG es normal o poco informativo (Scheffer *et al.* 2017).

El tercer nivel es un diagnóstico del **síndrome de epilepsia**, que hace referencia a un conjunto de características que incorporan los tipos de crisis, EEG y características de diagnóstico por imágenes, que suelen presentarse juntas. A menudo presenta otras variables que dependen de la edad, como la edad al inicio y al momento de la remisión (según correspondiente), los desencadenantes de las

crisis, la variación diurna y, a veces, el pronóstico (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy 1985, 1989). Es importante destacar que un síndrome de epilepsia no tiene una correlación uno a uno con un diagnóstico etiológico y sirve otros fines, tales como guiar el tratamiento. Actualmente la epilepsia humana comprende más de 40 síndromes, especificando edad de inicio, respuesta a estímulos, características de las crisis y de las anomalías EEG (Ekenstedt *et al.* 2012), aunque cabe señalar que la ILAE nunca ha establecido una clasificación formal de los síndromes (Berg *et al.* 2010). Recién desarrollado y concebido como una herramienta didáctica, el sitio web educativo de la ILAE (epilepsydiagnosis.org) proporciona un excelente recurso para entender los parámetros para el diagnóstico, videos de repaso de los tipos de crisis y las características reflejadas en los EEG de muchos síndromes establecidos (Scheffer *et al.* 2017).

Con respecto a la **etiología**, se han reconocido diversos grupos etiológicos, con hincapié en los que tienen implicaciones para el tratamiento. En general, la primera investigación que se lleva a cabo incluye neuroimágenes, idealmente RM si está disponible. Esto le permite al médico determinar si existe una etiología estructural para la epilepsia del paciente. Los otros cinco grupos etiológicos son: genética, infecciosa, metabólica, inmunitaria y desconocida (**Fig. 3**). La epilepsia de un paciente puede clasificarse en más de una categoría etiológica. Las etiologías no son jerárquicas, y la importancia dada al grupo etiológico del paciente puede depender de las circunstancias. Por ejemplo, un paciente

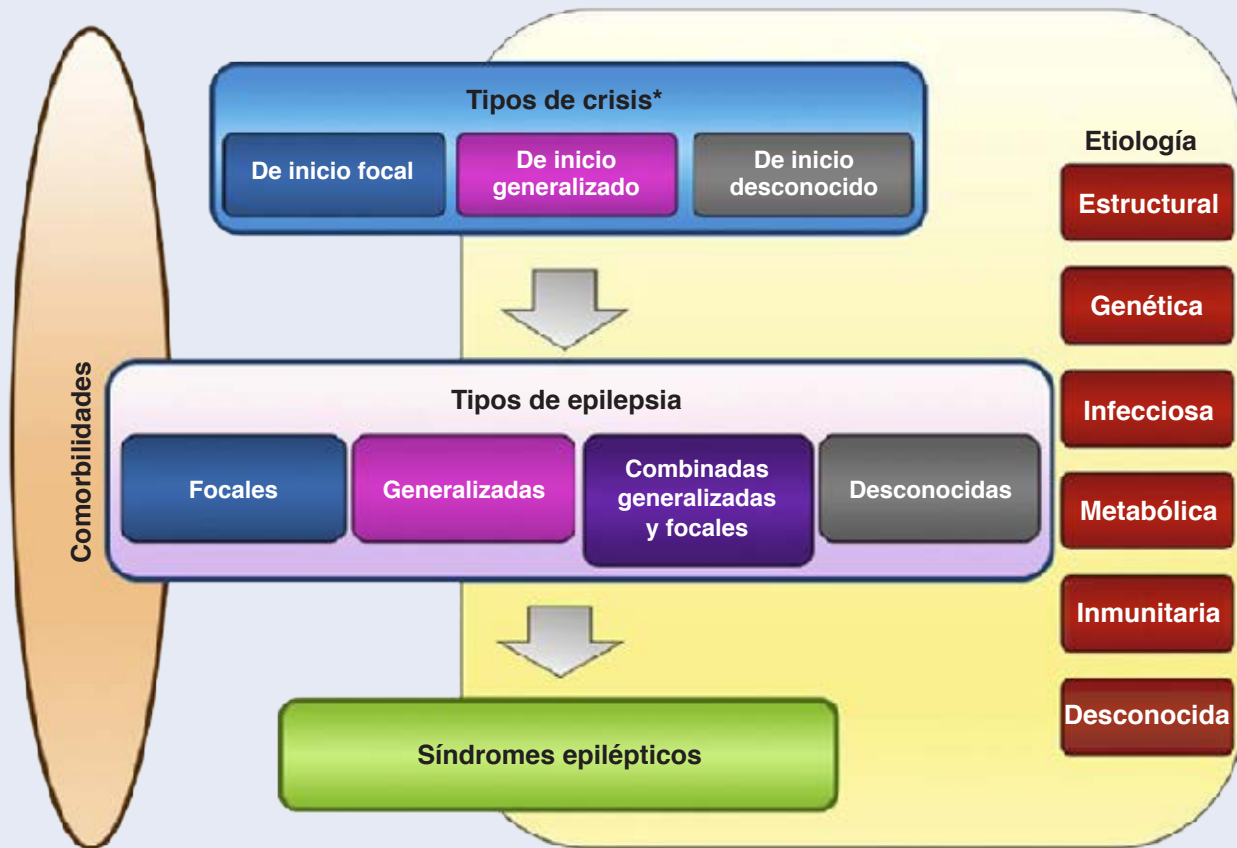


Figura 3. Marco para la clasificación de las epilepsias * Indica el inicio de las crisis. Epilepsia © ILAE.

con esclerosis tuberosa tiene una etiología tanto estructural como genética. La etiología estructural es crítica para la cirugía de epilepsia, mientras que la etiología genética es clave para el asesoramiento en genética y la consideración de nuevas terapias (Scheffer *et al.* 2017).

ES POSIBLE UNIFICAR LA CLASIFICACIÓN IVETF-ILAE DE LAS CRISIS EPILEPTICAS Y DE LAS EPILEPSIAS?

La situación en medicina veterinaria es muy diferente a la medicina humana. En la actualidad, la descripción precisa del tipo de crisis

(salvo limitadas excepciones) no constituye un dato relevante en lo que respecta al diagnóstico etiológico o a la elección de un tratamiento específico. Sin embargo, teniendo en cuenta la diversidad de etiologías y fenotipos de la epilepsia canina y felina y, considerando el hecho que los datos obtenidos de humanos indican que las respuestas terapéuticas difieren extremadamente entre pacientes dependiendo de la etiología, tipo de epilepsia y crisis, existe una creciente necesidad de realizar estudios clínicos entre subgrupos de pacientes caninos y felinos epilépticos (Potschka *et al.* 2015).

Realizar una exhaustiva descripción de las crisis es impor-

tante con el objetivo práctico de establecer una asociación apropiada con síndromes o etiologías específicas, tal como sucede en medicina humana. Se ha definido un tipo de crisis como una agrupación útil de sus características, con fines de comunicación en la atención clínica, docente e investigación. La mención de un tipo de crisis debe traer a la mente una entidad específica, aunque a veces con subcategorías y variaciones entre ellas. De esta forma, una buena clasificación permitiría agrupar razonablemente cohortes de pacientes para el descubrimiento de etiologías, incluyendo factores genéticos, investigación de los mecanismos fundamenta-

les, redes involucradas y ensayos clínicos (Fisher *et al.* 2017).

El enlace entre el tipo de crisis y enfermedades específicas está establecido en algunos trastornos, como la Epilepsia Benigna Juvenil Familiar recesiva del Lagotto Romagnolo (Jokinen *et al.* 2007; Seppala *et al.* 2011), la Epilepsia Mioclónica Generalizada Fotosensible (o Epilepsia Mioclónica Juvenil del Rodesiano) (Wielaender 2018), la Epilepsia Espontánea Familiar Felina (Kuwabara *et al.* 2010), la Necrosis del Hipocampo y del Lóbulo Piriforme Felina (Adagra y Piripi 2014; Alagarda *et al.* 2009; Brini *et al.* 2004; Fatzner *et al.* 2000; Marioni-Henry *et al.* 2012; Pakozdy *et al.* 2011; Schmied *et al.* 2008; Schriefl *et al.* 2008; Vanhaesebrouck *et al.* 2012), y la Epilepsia Audiogénica Felina (Lowrie *et al.* 2016).

Aunque el tipo de crisis no se asocia exclusiva y necesariamente a una enfermedad específica, al menos permite, en el contexto de todo el cuadro clínico, comenzar a pensar en una etiología determinada. Es muy probable que, en perros y gatos, al igual que sucede en los humanos, exista una variedad de síndromes epilépticos diferentes, y que algunos tengan una presentación clínica particular, caracterizada primariamente por el tipo de crisis. En forma empírica podemos afirmar que ciertos tipos de crisis focales de inicio motor que se manifiestan en razas como, por ejemplo, Caniche o Labrador, se asocian fuertemente a determinados tipos de epilepsias idiopáticas focales. En este sentido, sería de suma importancia establecer una clasificación de las crisis lo más exhaustiva posible, que sirva como base para la realización de investigaciones que permitan

establecer un enlace entre un tipo específico de crisis con un síndrome o una etiología determinada.

En relación a la clasificación IVETF de los tipos de crisis, podría adaptarse a la clasificación ILAE sin cambiar su estructura fundamental. De este modo, a las crisis de inicio focal y generalizado se agregarían las de inicio desconocido. Este grupo debe incluirse necesariamente, porque las descripciones de los tutores de perros y gatos muchas veces son incompletas, debido a que suelen encontrar a su mascota cuando ya está instalada la crisis generalizada, o en el período pos ictal. Entonces, es particularmente dificultoso saber qué tan frecuentemente ocurren las crisis de inicio focal en perros o gatos, porque el signo inicial puede pasar fácilmente desapercibido (Ekenstedt *et al.* 2012).

También debería incorporarse el estado de conciencia en la clasificación de las crisis de inicio focal. Si bien puede ser difícil determinar la preservación de la conciencia durante una crisis focal en los animales, existen algunas consideraciones que deben ser tenidas en cuenta. La más importante es que los animales que presentan cierto tipo de crisis conductuales, probablemente tengan un estado de conciencia alterada, manifestando signos clínicos como, por ejemplo, ansiedad, inquietud, reacciones de temor inexplicable, demandas de atención anormales o apego excesivo hacia el propietario (Berendt *et al.* 2015); el equivalente de estos signos en los humanos serían crisis cognitivas, emocionales o sensoriales, términos incluidos como descriptores adicionales de las crisis de inicio no motor (Fisher *et al.* 2017). Por otra parte, en muchas ocasiones es sencillo inferir,

a partir de las descripciones o de videos provistos por los tutores, que la conciencia se encuentra alterada. En todo caso, cuando no pueda determinarse a ciencia cierta el estado de conciencia, puede utilizarse un clasificador adicional que describa la alteración dominante del comportamiento durante la crisis. Por ejemplo, una crisis puede comenzar con una reacción de temor, para progresar a una actividad tónica o clónica. Esta crisis podría describirse, por ejemplo, como focal emocional (con o sin conciencia alterada), pero la descripción libre de las otras características puede ser de gran utilidad (Fisher *et al.* 2017).

Las crisis autonómicas, caracterizadas por signos con componentes parasimpáticos y epigástricos (por ejemplo, pupilas dilatadas, hipersalivación o vómitos) podrían incluirse como descriptores adicionales en la misma categoría (inicio no motor), tal como sucede en los humanos (Fisher *et al.* 2017). Debería evitarse la inclusión de términos que implican una interpretación subjetiva o una asociación libre con lo que sucede en los humanos: por ejemplo, la sensación epigástrica implica malestar abdominal superior, sensación de vacío, opresión, revuelto o hambre, que puede ascender al pecho o a la garganta.

En la clasificación de las crisis focales de inicio no motor también deberían incluirse las de tipo sensorial, particularmente las somatosensoriales. Estas crisis se caracterizan, en los humanos, por signos que incluyen hormigueo, entumecimiento, sensación similar a corriente eléctrica, dolor, sensación de movimiento, o deseo de moverse. Implican un compromiso de la corteza sensitivomotora. En los perros se han documentado

epilepsias focales con automutilación (Pellegrino *et al.* 2011), y en gatos con síndrome de hiperestesia felina se han documentado EEGs con descargas epilépticas (Gómez Alvarez y Soler Arias 2020). Algunas crisis focales pueden ser de difícil clasificación en los animales domésticos, como las presuntas alucinaciones. En los humanos, las crisis focales sensoriales visuales se caracterizan por alucinaciones visuales simples, como luces o colores parpadeantes o en forma de destellos, figuras, patrones simples, escotomas o amaurosis. En medicina veterinaria, en 38% de perros con síndrome caza-moscas se describieron alteraciones EEGs que sustentan el sustrato epiléptico (Wrosek *et al.* 2015). Alucinaciones visuales más complejas, como por ejemplo ver imágenes bien formadas, son consideradas en los humanos como

crisis focales cognitivas. Pueden acompañarse de miedo, o puede ser experimentada como persecutoria o con paranoia (por ejemplo, con sospecha/desconfianza). En todo caso, ante la imposibilidad de determinar qué es lo que está “viendo” un animal que presuntamente está alucinando, estas crisis podrían describirse como sensoriales visuales, o conductuales con componentes visuales, teniendo en cuenta la alteración o no del estado de conciencia.

En lo que se refiere a las crisis generalizadas, se podrían reemplazar las denominaciones de convulsivas y no convulsivas por motoras o no motoras, respectivamente, teniendo en cuenta que el término convulsión es, primariamente, un término lego (Berendt *et al.* 2015; Fisher *et al.* 2017). Además, deberían incorporarse entre las crisis generalizadas no motoras las crisis

de ausencias (Poma *et al.* 2010; Wielaender 2018).

La adaptación de la clasificación IVETF 2015 de los tipos de crisis a la clasificación ILAE 2017 (Fig. 4) permitiría utilizar un lenguaje común para la medicina veterinaria y la medicina humana, que posibilitaría la investigación conjunta del fenómeno epiléptico, incluyendo terapias específicas. Los perros parecen ser excelentes organismos modelo para el estudio de enfermedades humanas, en particular las enfermedades complejas. Las investigaciones en varias razas de perros con enfermedades hereditarias han tenido un gran éxito, y han podido establecer el origen de las mutaciones en los genes ortólogos que producen trastornos similares en los humanos (Ekenstedt *et al.* 2011). De forma análoga, muchos trastornos de los humanos

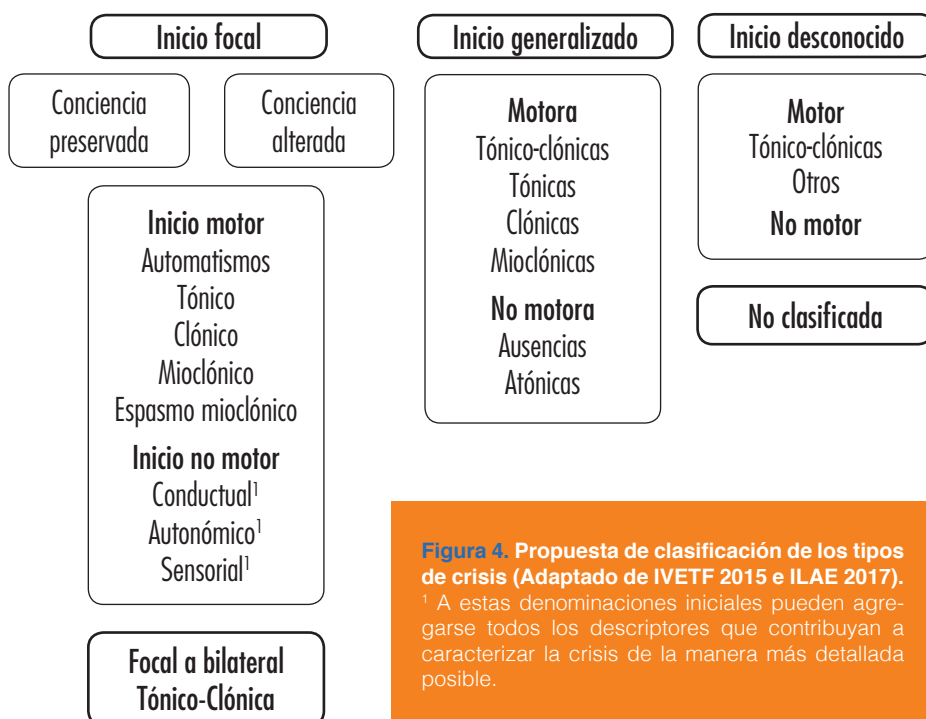


Figura 4. Propuesta de clasificación de los tipos de crisis (Adaptado de IVETF 2015 e ILAE 2017).

¹ A estas denominaciones iniciales pueden agregarse todos los descriptores que contribuyan a caracterizar la crisis de la manera más detallada posible.

han sido tomados como modelo para investigar enfermedades en perros y gatos.

Por este motivo, poder unificar la terminología que describe las crisis en pacientes humanos y animales facilitaría la investigación conjunta y permitiría capitalizar la vasta experiencia adquirida por los epileptólogos humanos a lo largo de los años. De este modo, tal como ha sucedido en otros trastornos en medicina veterinaria, se podrían establecer características comunes de muchos síndromes humanos a los trastornos epilépticos de los animales de compañía.

En los que se refiere a la clasificación de las epilepsias y de los síndromes epilépticos como una herramienta crítica para el médico en ejercicio, las mismas deben ser relevantes y dinámicas en función de los cambios en el pensamiento, pero a la vez consistentes y traducibles a todas las áreas del mundo (Scheffer *et al.* 2017). Una vez establecido el tipo de crisis, es sencillo clasificar el tipo de epilepsia en base al diagnóstico clínico. Si, adicionalmente, es posible acceder a EEG o IRM podemos establecer, en muchos casos, una asociación automática con síndromes o enfermedades específicas. Son varios los ejemplos aplicables a perros y gatos. Una epilepsia generalizada caracterizada por crisis mioclónicas fotosensibles y crisis de ausencias que se presenta en individuos jóvenes de raza Rodesiano puede asociarse específicamente a la Epilepsia Mioclónica Generalizada Fotosensible (Wielander 2018), especialmente si se tiene acceso al registro EEG (Wielander *et al.* 2017). Una epilepsia focal caracterizada por crisis de temblores generalizados en animales

atáxicos muy jóvenes de raza Lagotto Romagnolo, puede asociarse específicamente a Epilepsia Benigna Juvenil Familiar recesiva, especialmente si se cuenta con un registro EEG que muestre descargas epileptiformes unilaterales en las regiones occipital y centroparietal, con IRM normales (Jokinen *et al.* 2007; Seppala *et al.* 2011). Una epilepsia focal de inicio motor con signos autonómicos y conductuales en un gato, que además presenta en las IRM alteraciones inflamatorias bilaterales en la región hipocampal, puede asociarse al diagnóstico sindrómico de Necrosis del Hipocampo y del Lóbulo Piriforme Felina (Adagra y Piripi 2014; Alagarda *et al.* 2009; Brini *et al.* 2004; Fatzer *et al.* 2000; Marioni-Henry *et al.* 2012; Pakozdy *et al.* 2011; Schmied *et al.* 2008; Schrieffl *et al.* 2008; Vanhaesebrouck *et al.* 2012). Una epilepsia combinada generalizada y focal en un gato, dependiendo del tipo de crisis focal y del desencadenante de las crisis generalizadas puede asociarse, especialmente si es posible acceder a EEG e IRM, con Epilepsia Espontánea Familiar Felina (Kuwabara *et al.* 2010), o con Epilepsia Audiogénica Felina (Lowrie *et al.* 2016).

En relación a la clasificación etiológica, y de acuerdo con IVETF 2015, las epilepsias se dividen en idiopáticas y estructurales, y las primeras se subdividen en idiopáticas genéticas, idiopáticas genéticas sospechadas e idiopáticas de origen desconocido (Berendt *et al.* 2015). Probablemente esta subdivisión sea un poco confusa. La epilepsia idiopática genética debe considerarse cuando se ha identificado un gen causativo para epilepsia o se han confirmado los antecedentes genéticos; esta definición es clara y concisa,

y no admite discusión. La epilepsia idiopática genética sospechada debe considerarse cuando existe evidencia de una influencia genética, apoyada por una alta prevalencia racial (más del 2%), análisis genealógicos y/o acumulación de individuos epilépticos familiares. Sin embargo, tal como está expresado en el informe de consenso, el estado de epilepsia entre razas puede fluctuar a lo largo del tiempo y además puede estar influenciado por diferencias entre países (por ejemplo, debido a preferencias con respecto a las líneas raciales actualmente populares). Es decir, esta definición no sería aplicable en todas las partes del mundo y podría variar según el tiempo. En el caso de la epilepsia idiopática de causa desconocida, su presencia debe considerarse cuando la naturaleza de la causa subyacente permanece desconocida y no existe evidencia de epilepsia estructural. Sin embargo, de acuerdo a esta definición, un animal que presenta crisis focales o generalizadas con inicio a una edad de 12 años, y cuya investigación diagnóstica (incluyendo los 3 niveles propuestos por IVETF) no arroja resultados positivos, debiera considerarse como un epiléptico idiopático de causa desconocida. Este tipo de pacientes presenta serias dificultades en su clasificación, pero colocarlos en la categoría de idiopáticos, en principio, no parece muy adecuado.

La epilepsia estructural, de acuerdo con la clasificación IVETF 2015, incluye trastornos intracranianos vasculares, inflamatorios/infecciosos, traumáticos, anomalías de desarrollo, neoplásicos y degenerativos confirmados mediante diagnóstico por imagen, análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR), pruebas de ADN o hallazgos

pos mortem. Según la clasificación ILAE 2017, por etiología estructural se hace referencia a anomalías visibles en la neuroimagenología estructural, en la que la evaluación electroclínica y los resultados de los estudios de diagnóstico por imágenes conducen a una presunción razonable de que la anomalía en las imágenes es la causa probable de las crisis del paciente (Scheffer *et al.* 2017). Las etiologías estructurales pueden ser adquiridas (por ejemplo, accidentes cerebrovasculares, traumatismos e infecciones) o genéticas (como muchas malformaciones relacionadas con el desarrollo cortical). Si bien existe una base genética relacionada con dichas malformaciones, la correlación estructural sustenta el diagnóstico de epilepsia (Scheffer *et al.* 2017). La identificación de una lesión estructural sutil requiere estudios de IRM apropiados que sigan protocolos específicos para la epilepsia, establecidos en medicina humana (Gaillard *et al.* 2009) y medicina veterinaria (Rusbridge *et al.* 2015). En este punto hay que considerar que las neuroimágenes no tienen una sensibilidad (fracción de individuos que son verdaderos positivos) y especificidad (fracción de individuos que son verdaderos negativos) del 100%. En un trabajo retrospectivo sobre 121 casos que incluyó el diagnóstico de las imágenes de 77 perros con lesiones intracranéas confirmadas y caracterizadas por histopatología y 44 perros con EI, las IRM mostraron una sensibilidad de 94,4% y una especificidad del 95,5% para detectar lesiones encefálicas; es decir, para diferenciar las imágenes de los perros con enfermedad intracranéa confirmada histológicamente de las

imágenes correspondientes a los perros epilépticos idiopáticos (Wolff *et al.* 2012). Si se quisiera homologar las clasificaciones IVETF 2015 e ILAE 2017, deberían contemplarse como un grupo separado a las enfermedades que no necesariamente causan alteraciones estructurales visibles en las neuroimágenes encefálicas, pero que constituyen epilepsias secundarias, como algunas de etiología infecciosa, vascular o inflamatoria. Además, debe considerarse el hecho que muchos animales presentan anomalías estructurales visibles en la neuroimagenología estructural, pero que son solamente hallazgos sin relevancia clínica, como por ejemplo la ventriculomegalia normotensiva o la malformación similar a Chiari. El concepto detrás de etiología estructural es que una anomalía estructural presenta un riesgo sustancialmente mayor de ser asociada con la epilepsia sobre la base de estudios bien diseñados (Berg *et al.* 2010).

En base al trabajo de Shorvon (2014), podría subcategorizarse a la epilepsia idiopática en idiopática/genética monogénica, epilepsia idiopática con herencia compleja, y epilepsia idiopática de causa desconocida. La primera subcategoría incluiría, por ejemplo, la Epilepsia Benigna Juvenil Familiar recesiva del Lagotto Romagnolo y la Epilepsia Mioclónica Generalizada Fotosensible; la segunda subcategoría incluiría las epilepsias idiopáticas generalizadas y las focales, cuyo diagnóstico se sustentaría en las evidencias electroclínicas características; la tercera subcategoría incluiría las epilepsias generalizadas o focales sin sustento EEG, que se diagnostican en base a la evaluación clínica, con las herramientas descritas en el nivel I del

informe de consenso IVETF 2015 (De Risio *et al.* 2015).

Las epilepsias estructurales deberían ser diferenciadas de las no estructurales, incluyendo ambas en la categoría de epilepsias adquiridas. Esta subdivisión (estructurales vs no estructurales) debe hacerse en base a las características de las neuroimágenes, de acuerdo con la clasificación ILAE 2017 (Scheffer *et al.* 2017). Las etiologías estructurales incluyen trastornos vasculares (accidentes cerebrovasculares), inmunomediados, traumatismos, procesos neoplásicos, infecciosos, anomalías congénitas (por ejemplo, hidrocefalia), trastornos metabólicos congénitos (por ejemplo, acidurias orgánicas o encefalopatías mitocondriales) o degenerativos. Su denominador común es la presencia de alteraciones en las neuroimágenes encefálicas que permitan explicar los signos clínicos. Las etiologías no estructurales se caracterizan por la ausencia de hallazgos en las neuroimágenes encefálicas, y deben ser clasificadas en base a los resultados de otras metodologías diagnósticas, tales como análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR), pruebas de ADN o hallazgos pos mortem. Incluso podrían clasificarse en base a la respuesta al tratamiento. Incluirían, por ejemplo, algunos trastornos vasculares, neoplásicos (linfoma difuso), inmunomediados (meningoencefalitis granulomatosa o de origen desconocido), o degenerativos.

El tercer grupo está integrado por las epilepsias criptogénicas. Este término define a las epilepsias que presuntamente son de naturaleza secundaria o sintomática, cuya causa no puede ser identificada. Si bien el número de casos va disminuyendo en la medida que mejoran los métodos de

diagnóstico complementario, todavía representan una categoría importante, y en medicina humana constituyen aproximadamente el 40% de los casos de epilepsia de inicio tardío (Shorvon 2011). Este grupo incluye aquellos trastornos en los que no existen hallazgos significativos o concluyentes en la investigación diagnóstica (utilizando los 3 niveles propuestos por IVETF 2015), pero se sospecha fuertemente la existencia de una causa oculta que es ajena a las condiciones intrínsecas del paciente y, en consecuencia, no debería ser considerada como idiopática. Podría objetarse el término criptogénico, argumentando que es un retroceso en el tiempo respecto a las clasificaciones más modernas. En definitiva, es una cuestión nominal; podrían denominarse también de origen indeterminado. En todo caso, la idea

es incluir en este grupo aquellas epilepsias que, desde el punto de vista clínico, se diferencian claramente de las epilepsias idiopáticas de causa desconocida, y cuya etiología no puede ser demostrada con los métodos de diagnóstico disponibles. Por ejemplo, un perro o un gato que debuta con crisis epilépticas después de los 7 años de edad y muestra signos clínicos interictales, cuyo EEG presenta alteraciones inespecíficas, pero el análisis de LCR y las neuroimágenes estructurales encefálicas no muestran hallazgos significativos. En estos casos, aun utilizando los métodos de diagnóstico complementario habituales, no es posible determinar la causa en forma ante mortem. Un ejemplo concreto es la Lipofuscinosis Ceroidea Neuronal de aparición espontánea de inicio tardío, descrita en una perra Labrador retriever de 8

años de edad, cuya identificación y clasificación (variante laminar) solo pudo determinarse mediante la caracterización histológica y ultraestructural de las lesiones, en forma pos mortem (Rossmeisl *et al.* 2003).

Es posible que haya algún grado de superposición entre las epilepsias idiopáticas de causa desconocida, las epilepsias adquiridas no estructurales y las epilepsias criptogénicas/de origen indeterminado. Sin embargo, es importante diferenciarlas en base a sus características clínicas por su tratamiento y, fundamentalmente, por su pronóstico. El objetivo de esta clasificación es que pueda ser aplicable en cualquier entorno o contexto para el diagnóstico clínico, más allá de la disponibilidad o accesibilidad a distintos métodos de diagnóstico complementario.

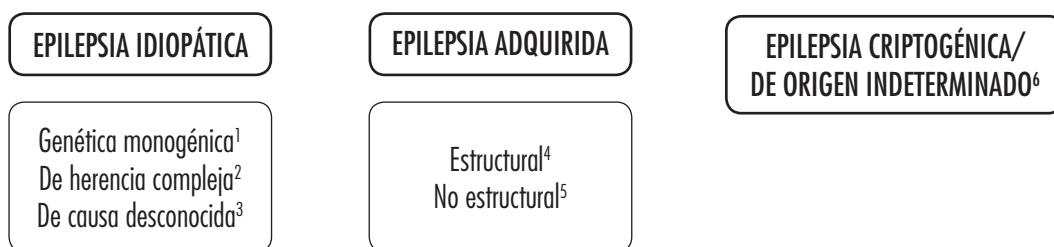


Figura 5. Propuesta de clasificación de epilepsias en base a la etiología (Adaptado de IVETF 2015 e ILAE 2017).

¹ Cuando se ha identificado un gen causativo para epilepsia o se han confirmado los antecedentes genéticos; ² basado en evidencias electroclínicas; ³ basado solo en evidencias clínicas; ⁴ basado en la presencia de alteraciones visibles en neuroimágenes estructurales encefálicas; ⁵ basado en la ausencia de hallazgos visibles en las neuroimágenes estructurales encefálicas, pero con hallazgos positivos en otras metodologías diagnósticas (análisis de LCR, pruebas de ADN o estudios pos mortem); ⁶ cuando no existen hallazgos significativos o concluyentes en la investigación diagnóstica (incluyendo los 3 niveles propuestos por IVETF 2015), pero se sospecha fuertemente la existencia de una causa oculta en base a las características clínicas, ajena a las condiciones intrínsecas del paciente.

CONCLUSIONES

Las declaraciones de consenso IVETF 2015 constituyen una

herramienta invaluable para el trabajo protocolizado, para la utilización de un lenguaje común, y para la comparación de resultados de las investigaciones realizadas en

la comunidad veterinaria. Por otra parte, la clasificación ILAE 2017 de epilepsias introduce algunas definiciones y conceptos sumamente pragmáticos y útiles, que

merecen ser considerados para incluirlos de algún modo en la clasificación IVETF 2015. Este trabajo intenta tomar las definiciones y clasificaciones vigentes para la comunidad veterinaria, y complementarlas, sin cambiarlas significativamente, con las nuevas definiciones ILAE 2017.

La identificación de cohortes de animales, definidos por el tipo de crisis y caracterizados exhaustivamente en base a la clasificación propuesta, permitiría definir y separar diferentes tipos de epilepsia y, eventualmente, síndromes epilépticos. Idealmente, la descripción de los tipos de crisis y de las epilepsias debería ser apoyada por una exhaustiva información electroclínica. Esta separación de grupos específicos con distintas formas de epilepsia facilitaría la identificación etiológica y la investigación de terapias específicas.

Por otra parte, la diferenciación y subclasificación clínica de los trastornos considerados actualmente como epilepsias estructurales, permitiría una identificación más precisa de las causas de epilepsias no idiopáticas, contribuyendo a la elaboración de estudios de prevalencia, regionales y globales.

AGRADECIMIENTOS

A los Dres. Bruno Benetti Junta Torres y Christian Gómez Alvarez, por sus sugerencias, que contribuyeron a mejorar el trabajo.

Bibliografía

- Adagra C, Piripi SA. 2014. Hippocampal Necrosis in a Cat from Australia. *Case Reports in Veterinary Medicine*, Article ID 306789, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/306789>.
- Alagarda C, Negrin A, de la Fuente C, Añor S. 2009. Necrosis del Hipocampo y del Lobulo Piriforme Felina: Hallazgos clínicos, RMN y neuropatología en el primer caso descrito en España. *Comunicaciones y Casos clínicos*. 44 Congreso Nacional de AVEPA. Barcelona, España. Octubre 1-4:270 (abstract).
- Berendt M et al. 2015. *BMC Veterinary Research*;11:182; DOI 10.1186/s12917-015-0461-2
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. 2010. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*;51:676-685.
- Bhatti SFM et al. 2015. *BMC Veterinary Research*;11:176 DOI 10.1186/s12917-015-0464-z.
- Brini E, Gandini G, Crescio I, et al. 2004. Necrosis of hippocampus and piriform lobe: Clinical and neuropathological findings in two Italian cats. *J Feline Med Surg*;6:377-381.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. 1985. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*;26:268-278.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. 1989. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*;30:389-399.
- De Risio L et al. 2015. *BMC Veterinary Research*;11:148; DOI 10.1186/s12917-015-0462-1
- Ekenstedt KJ, Patterson EE, Mickelson JR. 2011. Canine epilepsy genetics. *Mamm Genome*. DOI 10.1007/s00335-011-9362-2.
- Ekenstedt KJ, Patterson EE, Mickelson JR. 2012. Canine epilepsy genetics. *Mamm Genome*; 23 (1-2):28-39.
- Fatzer R, Gandini G, Jaggy A, et al. 2000. Necrosis of hippocampus and piriform lobe in 38 domestic cats with seizures. A retrospective study on clinical and pathologic findings. *J Vet Intern Med*;14:100-104.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. 2017. Clasificación operacional de los tipos de crisis por la Liga Internacional contra la Epilepsia: Documento - Posición de la Comisión para Clasificación y Terminología de la ILAE. *Epilepsia*;58(4):220-530.
- Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, et al. 2009. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia*;50:2147-2153.
- Gómez Alvarez CM, Soler Arias EA. 2021. Feline hyperesthesia syndrome: Epilepsy as possible aetiology in two cats. *Vet Rec Case Rep*;e2132;<https://doi.org/10.1002/vrc2.132>
- Hülsmeier VI et al. 2015. *BMC Veterinary Research*;11:175; DOI 10.1186/s12917-015-0463-0
- Jokinen TS, Metsahonkala L, Bergamasco L, Viitmaa R, Syrjä P, et al. 2007. Benign familial juvenile epilepsy in lagotto romagnolo dogs. *J Vet Intern Med*;21(3):464-471.
- Kuwabara T, Hasegawa D, Ogawa F, et al. 2010. A familial spontaneous epileptic feline strain: A novel model of idiopathic/genetic epilepsy. *Epilepsy Res*;92:85-88.
- Lowrie M, Bessant C, Harvey RJ, Sparkes A, Garosi L. 2016. Audiogenic reflex seizures in cats. *J Fel Med Surg*;18(4):328-336.

- Marioni-Henry K, Monteiro R, Behr S. 2012. Complex partial orofacial seizures in English cats. *Vet Rec*;170:471.
- Matiasek K et al. 2015. *BMC Veterinary Research*;11:216; DOI 10.1186/s12917-015-0467-9
- Pakozdy A, Gruber A, Kneissl S, et al. 2011. Complex partial cluster seizures in cats with orofacial involvement. *J Feline Med Surg*;13:687–693.
- Pellegrino F, Pacheco E, Vazzoler ML. 2011. Características clínicas y respuesta al tratamiento de perros con epilepsia idiopática: 326 casos. *Revista Argentina de Neurología Veterinaria*; (2)1:129-144.
- Pellegrino F. 2014. Clasificación de la Epilepsia y Síndromes Epilépticos: una tarea pendiente para la Medicina Veterinaria; *An. Vet. (Murcia)*;30:45-61
- Potschka H et al. 2015. *BMC Veterinary Research*;11:177; DOI 10.1186/s12917-015-0465-y
- Rossmeisl Jr JH, Duncan R, Fox J, et al. 2003. Neuronal ceroid-lipofuscinosis in a Labrador retriever. *J Vet Diagn Invest*;15:457-460.
- Rusbridge C et al. 2015. *BMC Veterinary Research*;11:194; DOI 10.1186/s12917-015-0466-x.
- Scheffer IE, Berkovic S, Cavovilla G, et al. 2017. Clasificación de las epilepsias de la ILAE: Documento de posición de la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE. *Epilepsia*;58(4):512-521.
- Schmied O, Scharf G, Hilbe M, et al. 2008. Magnetic resonance imaging of feline hippocampal necrosis. *Vet Radiol Ultrasound*;49:343-349.
- Schriefl S, Steinberg TA, Matiasek K, et al. 2008. Etiologic classification of seizures, signalment, clinical signs and outcome in cats with seizure disorders: 91 cases (2000–2004). *J Am Vet Med Assoc*;233:1591-1597.
- Seppala EH, Jokinen TS, Fukata M, Fukata Y, Webster MT, et al. 2011. LGI2 truncation causes a remitting focal epilepsy in dogs. *PLoS Genet*; 7(7):e1002194. doi: 10.1371/journal.pgen.1002194.
- Shorvon SD. 2011. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*;52(6):1052–7.
- Shorvon SD. 2014. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*;52:1052-1057.
- Vanhaesebrouck AE, Posch B, Baker S, et al. 2012. Temporal lobe epilepsy in a cat with pyriform lobe oligodendroglioma and hippocampal necrosis. *J Feline Med Surg*;14:932-937.
- Volk HA. 2015. *BMC Veterinary Research*;11:174; DOI 10.1186/s12917-015-0460-3
- Wielaender F, Sarviaho R, James F, Hytönen MH, Cortez MA et al. 2017. Generalized myoclonic epilepsy with photosensitivity in juvenile dogs caused by a defective DIRAS family GTPase 1. *PNAS*;114(10):2669-2674.
- Wielaender F. 2018. Clinical and electroencephalographic characterization of juvenile myoclonic epilepsy in Rhodesian Ridgebacks. Tesis doctoral. Universidad Ludwig-Maximilians, Munich.
- Wolff CA, Homes SP, Young BD, Chen V, Kent AV, Platt S R, Savage MY, Schatzberg SJ, Fosgate GT, Levne JM. 2012. Magnetic resonance imaging for the differentiation of Neoplastic, Inflammatory and Cerebrovascular Brain Disease in Dogs. *J Vet Intern Med*;26:589-597.
- Wrzosek M, Płonek M, Nicpon J, Cizinauskas S, Pakozdy A. 2015. Retrospective multicenter evaluation of the “fly-catching syndrome” in 24 dogs: EEG, BAER, MRI, CSF findings and response to antiepileptic and antidepressant treatment. *Epilepsy Behav*;53:184-189.

Algunas consideraciones complementarias a las declaraciones de consenso IVETF 2015.

PARTE 2: Enfoque diagnóstico de la epilepsia canina

Pellegrino, Fernando C*

* MV, PhD, Profesor Titular Facultad de Ciencias Veterinarias- UBA

Introducción

La propuesta de consenso del Grupo de Trabajo Internacional de Epilepsia Veterinaria (de su sigla en inglés, IVETF) tiene por objetivo mejorar la consistencia del enfoque diagnóstico de la epilepsia en perros, tanto en el ámbito clínico como en el de investigación (De Risio *et al.* 2015).

Antes del consenso se habían utilizado diferentes criterios en la literatura veterinaria para diagnosticar la epilepsia idiopática (EI). Algunas variables clínicas, como la edad de inicio de las crisis y los parámetros exactos que debían incluirse en el perfil bioquímico, variaban entre los estudios y entre las instituciones. Los estudios de imágenes por resonancia magnética (IRM) encefálica y el análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) sin alteraciones habían sido utilizados de manera inconsistente como criterios de diagnóstico, y se encontraba una

gran variabilidad en los protocolos de IRM (De Risio *et al.* 2015).

El artículo de consenso IVETF 2015 representa la base imprescindible para una aproximación diagnóstica estandarizada del paciente epiléptico. Teniendo en cuenta el dinamismo con el que avanzan los conocimientos en relación a las neuroimágenes, la electroencefalografía y la genética molecular de la epilepsia canina, los autores han enfatizado en la evolución en el tiempo de sus recomendaciones (De Risio *et al.* 2015). En este sentido, es importante destacar que el proceso debe ser flexible y multidimensional, para constituir, en esencia, una base de datos que forme los pilares de un manual de diagnóstico (Shorvon 2011).

Sin duda, en la propuesta de consenso se encuentran incluidas todas las herramientas necesarias para alcanzar los objetivos fijados por el Grupo de Trabajo; sin embargo, pueden existir diferencias en su aplicación, que

posiblemente requieran ciertas consideraciones, sugerencias o recomendaciones para ser utilizadas en casos y situaciones particulares.

El objetivo de este trabajo es analizar las diferentes formas en la aplicación de las propuestas de consenso IVETF 2015 en distintos entornos geográficos y con diferente disponibilidad y/o accesibilidad a los métodos de diagnóstico complementario, para poder elaborar un esquema flexible, que oriente las decisiones diagnósticas y terapéuticas para los médicos que atienden a animales de compañía con epilepsia en cualquier parte del mundo.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO ACTUAL DE LA EPILEPSIA CANINA (IVETF 2015)

El enfoque diagnóstico del paciente que presente una historia de presuntas crisis epilépticas incorpora 2 pasos fundamentales:

a) Establecer si los eventos que el animal está padeciendo representan verdaderamente crisis epilépticas, o son consistentes con un trastorno paroxístico diferente; b) Identificar la causa subyacente de la crisis epiléptica. En relación al primer punto, el artículo de consenso IVETF 2015 determina clara y exhaustivamente el criterio que permite la diferenciación de las crisis epilépticas de otros eventos episódicos no epilépticos (De Risio *et al.* 2015).

Después de haber establecido que los eventos episódicos representan realmente crisis epilépticas, el siguiente paso es determinar la causa subyacente. El diagnóstico de EI es de exclusión y se realiza en base a la edad del paciente al inicio de las crisis, a la ausencia de hallazgos en el examen físico y neurológico en el período interictal y a la exclusión de trastornos metabólicos, tóxicos y desórdenes encefálicos estructurales, mediante las investigaciones diagnósticas adecuadas (De Risio *et al.* 2015).

De acuerdo a la propuesta de consenso IVETF 2015, los criterios para el diagnóstico de la EI se apoyan en un sistema de 3 niveles, sustentados en un protocolo que les otorga un grado de confianza determinado. En forma sintética, el nivel I se basa en una historia de 2 o más crisis epilépticas no provocadas ocurridas con una diferencia de al menos 24 horas, una edad de inicio de las crisis epilépticas entre los 6 meses y los 6 años de edad, la ausencia de hallazgos en el examen físico y neurológico en el período interictal, y la ausencia de anomalías significativas en la base de datos mínima (BDM) de análisis de sangre y de orina. La BDM de análisis de sangre incluye hemograma completo, perfil bioquímico

sérico (sodio, potasio, cloruro, calcio, fosfato, alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (FAS), bilirrubina total, urea, creatinina, proteínas totales, albúmina, glucosa, colesterol, triglicéridos y ácidos biliares en ayuno y/o amoníaco). El análisis de orina incluye densidad urinaria específica, proteínas, glucosa, pH, y citología del sedimento. Dependiendo del índice de sospecha de enfermedad, deben solicitarse parámetros de laboratorio adicionales, que se seleccionarán de acuerdo al trastorno más probable. Incluyen ácidos biliares pre y pos prandiales, amoníaco en ayuno y ecografía abdominal cuando se sospecha de encefalopatía hepática; T4 total (T4T), T4 libre (T4L) y hormona estimulante de la tiroides (TSH) cuando se sospeche de trastornos tiroideos; fructosamina, curva de glucosa y/o relación glucosa/insulina cuando se sospeche de insulinoma; niveles de actividad de la creatinina (CK) sérica y de lactato cuando se sospeche de enfermedad muscular; serología/reacción en cadena de la polimerasa (PCR)/pruebas de antígeno para trastornos infecciosos regionales; vitamina B12 cuando se considera malabsorción de cobalamina; calcio ionizado cuando se sospeche de hipocalcemia; pruebas de toxinas o detección toxicológica específica por espectrometría de masa cuando se sospeche de exposición a la toxina; cuantificación de aminoácidos y ácidos orgánicos y determinación de glicosaminoglicanos, oligosacáridos, purinas, pirimidinas en suero, análisis de LCR u orina cuando se sospechan errores innatos del metabolismo; pruebas genéticas cuando se sospecha de un trastorno con una mutación genética conocida. Adicionalmente,

cuando haya posibilidades de enfermedad neoplásica metastásica se deben realizar imágenes de tórax y abdomen. Se deben realizar también exámenes del fondo de ojo y medición no invasiva de la presión arterial cuando se sospeche de hipertensión arterial (De Risio 2014; De Risio *et al.* 2015). Cuando existen comorbilidades neuroconductuales se recomiendan estudios de IRM encefálica y análisis de LCR (De Risio *et al.* 2015).

El grado de confianza del nivel II para el diagnóstico de EI se basa en los factores enumerados para el nivel I más la ausencia de alteraciones en la medición de ácidos biliares en ayuno y pos prandiales, en las IRM y en el análisis del LCR. Se debe tener en cuenta que la actividad convulsiva epiléptica puede causar alteraciones transitorias en el LCR (Devinsky *et al.* 1988; Edwards *et al.* 1983; Gonçalves *et al.* 2010; Schmidley y Simon 1981) y cambios en la señal intraparenquimatoso encefálica en las IRM (Huang *et al.* 2009; Mellema *et al.* 1999), que han sido descritas en detalle en la propuesta IVETF 2015 (De Risio *et al.* 2015).

El grado de confianza del nivel III para el diagnóstico de EI se basa en los factores enumerados en los niveles I y II, y en la identificación de alteraciones electroencefalográficas características de los trastornos epilépticos, de acuerdo a criterios validados en la medicina humana (De Risio *et al.* 2015). Sin embargo, los autores destacan que es necesario contar con una mayor cantidad de investigaciones para caracterizar el protocolo óptimo para la utilización del electroencefalograma (EEG) en la práctica clínica veterinaria (James 2014).

Se recomienda la realización de

IRM del encéfalo y análisis rutinario del LCR, luego de la exclusión de crisis reactivas, en aquellos perros en que las crisis epilépticas se inician en una edad menor a 6 meses o mayor a 6 años, con anomalías neurológicas interictales consistentes con la presencia de una lesión de neurolocalización intracraneana, o también si ha ocurrido estado epiléptico, crisis seriadas en el inicio del cuadro epiléptico, en pacientes con diagnóstico presuntivo previo de El pero con resistencia a un solo fármaco antiepiléptico en la dosis más alta tolerable, o en perros con comorbilidades neuroconductuales (De Risio *et al.* 2015).

SUGERENCIAS PARA LA APLICACIÓN DE LA PROPUESTA DE CONSENSO IVETF 2015

El establecimiento de niveles de diagnóstico presupone una organización jerárquica. Se podría inferir de la propuesta IVETF 2015 que, cuanto más básico es el nivel, menos probabilidad existe de lograr un diagnóstico etiológico, y viceversa. Sin embargo, en base a ciertos métodos incluidos en el nivel I es posible diagnosticar enfermedades específicas (por ejemplo, trastornos con mutaciones genéticas conocidas) y,

por el contrario, puede suceder que no se pueda identificar una causa específica, aun utilizando todas las metodologías disponibles en cada uno de los niveles. Por otra parte, establecer el diagnóstico etiológico no implica necesariamente la utilización sucesiva de los 3 niveles y es posible, de acuerdo a la presunción de un trastorno en particular, recurrir a métodos sensibles y específicos, sin haber utilizado los que se incluyen en niveles previos, haciendo que el proceso sea más corto y eficiente.

Por este motivo, parece más pragmático elaborar un diagrama que oriente las decisiones diagnósticas y terapéuticas en forma de algoritmo (Fig. 1).

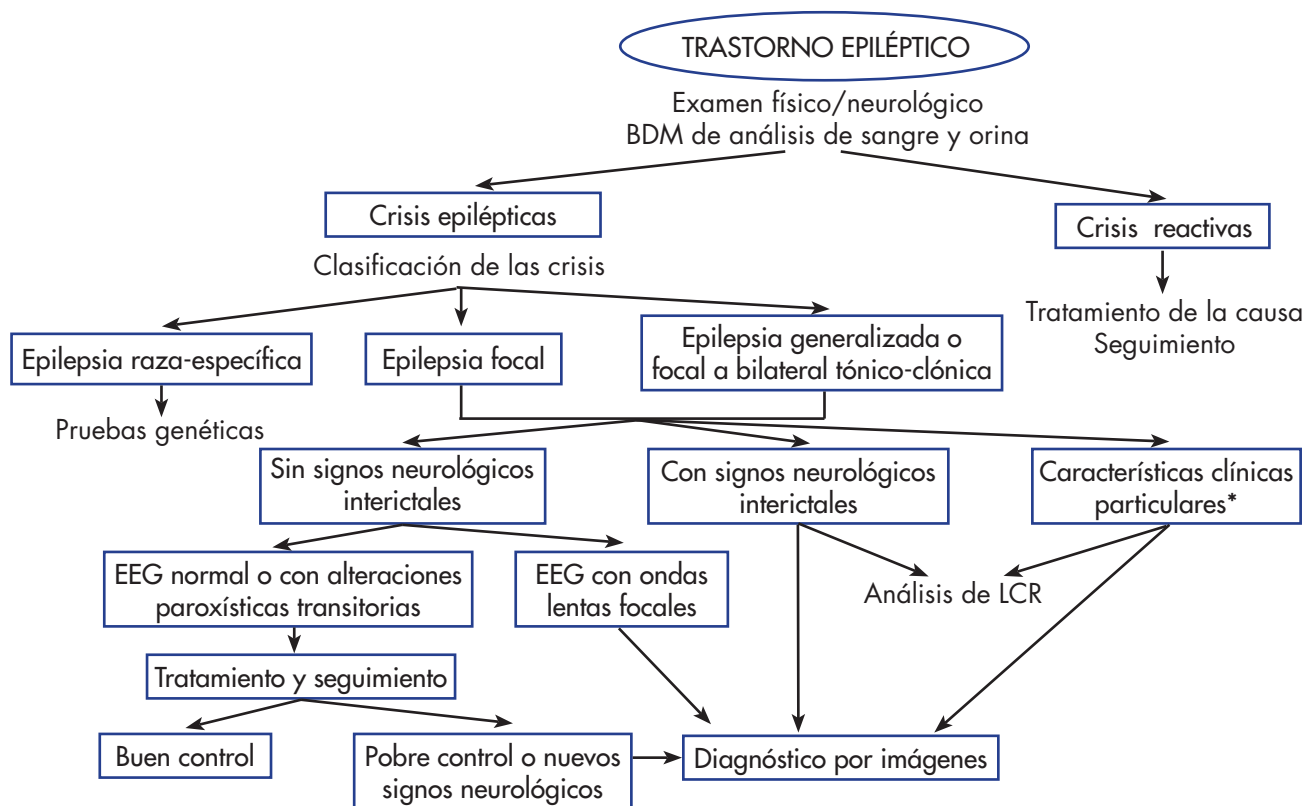


Figura 1. Algoritmo propuesto para el diagnóstico de Epilepsia.

* Aunque no presenten signos clínicos interictales, se sugiere realizar IRM en aquellos perros en los que las crisis epilépticas se inician en una edad menor a 6 meses o mayor a 6 años, con anomalías neurológicas interictales consistentes con la presencia de una lesión de neurolocalización intracraneana, o también si ha ocurrido estado epiléptico, crisis seriadas en el inicio del cuadro epiléptico, o en pacientes con diagnóstico presuntivo previo de El pero con resistencia a un solo fármaco antiepiléptico en la dosis más alta tolerable. También se sugiere realizar IRM y análisis de LCR en los perros que presenten comorbilidades neuroconductuales. Se sugiere análisis de LCR en aquellos perros que, aunque no presenten signos clínicos interictales, por edad de presentación y susceptibilidad racial, se sospeche de una meningoencefalitis inmunomediada. Si han sido tratados previamente con corticoides que pudieran alterar el resultado (falso negativo), considerar realizar IRM.

En este diagrama, la primera etapa exige un exhaustivo examen físico y neurológico (incluyendo reseña y anamnesis y, eventualmente, el análisis de los videos que pueda proveer el tutor del animal); debe proporcionar el fundamento para la elección de los pasos posteriores, y debería ser accesible para cualquier miembro de la comunidad veterinaria. Se enfatiza en este punto la aplicación conceptual del acrónimo VITAMIN D, que ha demostrado ser una herramienta comprobadamente útil y práctica en la clínica neurológica. Además de obtener la BDM de análisis de sangre y orina, que contribuye a diferenciar crisis reactivas de crisis epilépticas, y a evaluar la condición metabólica general del paciente.

En esta etapa es muy importante realizar el intento de caracterizar las crisis epilépticas para clasificarlas en forma correcta. El tipo de crisis epiléptica (por ejemplo, focal o generalizada) no debe ser utilizado como una variable aislada para predecir la presencia de una enfermedad encefálica específica (De Risio *et al.* 2015). Pero, en ocasiones, el tipo de crisis se asocia fuertemente con una etiología específica (Fisher *et al.* 2017).

De este modo, y de acuerdo a los conocimientos actuales, teniendo en cuenta la predisposición racial a un tipo de epilepsia determinada, la precisa identificación del tipo de crisis puede orientar fuertemente al diagnóstico etiológico. Tal es el caso, por ejemplo, de la Epilepsia Benigna Juvenil Familiar recesiva del Lagotto Romagnolo, cuyas crisis se manifiestan como temblores generalizados, frecuentemente con conciencia alterada en un contexto en el que, a menudo, el animal

presenta una ataxia permanente (Jokinen *et al.* 2007). O en la Epilepsia Mioclónica Generalizada Fotosensible (o Epilepsia Mioclónica Juvenil del Rodesiano), cuyas crisis se caracterizan por espasmos mioclónicos localizados predominantemente en el tronco, la musculatura de los miembros (especialmente los torácicos), la musculatura cervical (produciendo movimientos de balanceo de la cabeza) y la cara (movimientos masticatorios, de los párpados y orejas), que ocurren principalmente en relación al sueño o al estado de somnolencia; los perros afectados también pueden presentar crisis de ausencias (Wielaender 2018).

La elaboración de una base de datos que asocie tipos de crisis particulares con tipos de epilepsia o síndromes específicos puede facilitar muchísimo el proceso diagnóstico, particularmente si se tiene en cuenta que, en algunos entornos, la clasificación según el tipo de crisis puede ser el nivel máximo posible para el diagnóstico por falta de disponibilidad de otros métodos complementarios. Por este motivo, y como se ha mencionado en la parte I, la terminología de los tipos de crisis debe ser concebida como una variable de utilidad en la comunicación de las características cardinales de las crisis, y para servir como uno de los componentes clave de la clasificación más grande para las epilepsias (Fisher *et al.* 2017). En todo caso, aunque su aplicación clínica inmediata puede que no sea tan importante en medicina veterinaria como lo es en medicina humana (Fisher *et al.* 2017; Scheffer *et al.* 2017), es fundamental adquirir el hábito de caracterizar las crisis de la mejor forma posible, porque es la base para las investigaciones que,

eventualmente, puedan resultar en una clasificación pragmática de las epilepsias y los síndromes epilépticos.

La siguiente etapa del protocolo depende de la presunción diagnóstica y requiere pruebas adicionales, que se seleccionan de acuerdo a la sospecha de enfermedad. La utilización de las herramientas que sustentan el grado de confianza para el nivel I de la propuesta IVETF 2015 (De Risio *et al.* 2015) pueden ser suficientes para alcanzar el diagnóstico etiológico. Para ello es fundamental establecer, a través de la reseña y la anamnesis, las enfermedades más probables que puedan afectar a nuestro paciente, para seleccionar los métodos de diagnóstico complementario más sensibles y específicos. Por ejemplo, las pruebas genéticas que demuestren la mutación causativa en epilepsias idiopáticas/genéticas como la Epilepsia Benigna Juvenil Familiar recesiva del Lagotto Romagnolo (Jokinen *et al.* 2007), o la Epilepsia Mioclónica Juvenil del Rodesiano (Wielaender *et al.* 2017); o las pruebas moleculares para algunas epilepsias estructurales con base genética como la enfermedad de Lafora (Lohi *et al.* 2005) o el grupo de las Lipofuscinosis Ceroides neuronales (Abitbol *et al.* 2010; Awano *et al.* 2006a, b; Farias *et al.* 2011; Katz *et al.* 2005, 2011; Melville *et al.* 2005; Sanders *et al.* 2010), solo por mencionar algunas. El análisis del LCR puede definir el diagnóstico en aquellos casos en los que, por edad de presentación y susceptibilidad racial, se sospeche de una meningoencefalitis inmunomediada; sin embargo, debe considerarse que los resultados pueden ser normales entre el 12,5 al 22% de ellas, por lo que no se debe descartar el diagnóstico en

ausencia de hallazgos positivos (Granger *et al.* 2010).

La prosecución del protocolo diagnóstico hacia los niveles II y III de la propuesta IVETF 2015 en forma sucesiva es arbitraria, y la elección del método complementario debería surgir a partir de los hallazgos resultantes de la primera etapa, y de la disponibilidad regional de EEG y/o imágenes sofisticadas como tomografía computada (TC) o RM. El criterio del médico actuante, especialista o no especialista, es determinante para ahorrar tiempo y dinero, y hacer eficaz y eficiente el proceso diagnóstico.

El EEG es vital para el diagnóstico y la clasificación de las EI en humanos, y además permite la categorización de los síndromes epilépticos. Está bien documentado que el EEG obtenido en perros normales y epilépticos es similar al de los humanos (Berendt *et al.* 1999; Jeserevics *et al.* 2007; Pellegrino y Sica 2004). Sin embargo, no se utiliza de manera rutinaria. Un EEG adecuado requiere que el paciente esté quieto por un tiempo de al menos 30 minutos e, idealmente, dormido en una porción del registro, lo que es difícil de conseguir en perros. La sedación o la anestesia, que se utiliza como método de restricción en esta especie, en muchos casos afecta sustancialmente el EEG. Por estos motivos, este estudio no se realiza de rutina en las clínicas veterinarias, y la ausencia de patrones dificulta la clasificación de los síndromes epilépticos caninos en forma tan precisa como en los humanos (Pellegrino 2015). Sin embargo, algunos trabajos de investigación demuestran su utilidad en este aspecto. La propuesta de consenso IVETF (De Risio *et al.* 2015) dice:

*“Aunque es poco probable que el EEG se convierta en un procedimiento de diagnóstico de rutina para todos los perros epilépticos en un futuro próximo, esta herramienta puede ser más ampliamente utilizada por los veterinarios especialistas en neurología para la investigación de casos seleccionados (por ejemplo, en perros en los que el diagnóstico de epilepsia contra otro trastorno episódico es particularmente desafiante). Por ejemplo, un estudio veterinario de vídeo-EEG diagnosticó un Chihuahua juvenil con eventos sutiles de ausencias mioclónicas y con mioclonías periorales y espasmos de la cabeza (Poma *et al.* 2010). El autor identificó complejos generalizados bilaterales y sincrónicos de punta-onda de 4 Hz en la fase ictal, coincidentes con eventos “símil ausencia”, correlacionados rítmicamente con la presencia de espasmos de la cabeza y de la nariz. En este caso el vídeo-EEG fue esencial para confirmar la naturaleza epiléptica de los episodios”.*

Esta descripción es incompleta; esta técnica no solamente permitió un diagnóstico firme de crisis de ausencias con características mioclónicas, sino que también permitió establecer una comparación directa con las ausencias mioclónicas de los humanos, y establecer la existencia de un posible síndrome epiléptico específico en medicina veterinaria. El uso de esta metodología en los perros podría optimizar la capacidad de clasificar fenotípicamente a los perros afectados, y establecer una fuerte asociación electroclínica que facilite el diagnóstico (Pellegrino 2015). En medicina veterinaria se han caracterizado las manifestaciones electroencefalográficas en algunas epilepsias

caninas. En la Epilepsia Benigna Juvenil Familiar recesiva del Lagotto Romagnolo, el EEG revela descargas epilépticas unilaterales en la región occipital y en la región centroparietal (Jokinen *et al.* 2007). En la Epilepsia Mioclónica Generalizada Fotosensible, las características electroencefalográficas ictales consisten fundamentalmente en complejos punta-onda lenta a 4-5 Hz, o complejos polipunta-onda lenta (Wielander 2018).

El EEG se encuentra disponible en muchos países latinoamericanos, con profesionales entrenados para obtener el registro e interpretarlo adecuadamente. Es una herramienta sumamente valiosa, que debiera utilizarse de rutina en la práctica clínica y, de hecho, se usa en muchos lugares como Argentina, Chile, Uruguay, Brasil y Colombia, por citar algunos. Cuando no hay disponibilidad de acceso al diagnóstico por imágenes, o las mismas son excesivamente costosas, el EEG puede orientar fuertemente a la clasificación de la epilepsia según su etiología (idiopática vs estructural). La especificidad de los hallazgos electroencefalográficos interictales dependen de la población investigada. En pacientes humanos con signos clínicos compatibles con epilepsia generalizada idiopática, la presencia de descargas epileptiforme interictales (DEI) tienen una especificidad de 95%. Por otra parte, las DEI son raras en individuos sin epilepsia, aunque aparecen en el 0,4-0,5% de los adultos normales y el 1,5-3,5% de los niños normales. En medicina veterinaria se ha comunicado el hallazgo de descargas paroxísticas interictales entre el 20 y el 86% de los perros con EI (Pellegrino 2015). La gran variabilidad de estas comunicaciones

probablemente obedezca a la ausencia de un protocolo de trabajo estandarizado. En nuestra experiencia, un único estudio EEG es capaz de detectar DEI en el 33% de los perros epilépticos idiopáticos (Pellegrino y Vidal Figueredo 2003). En consecuencia, es frecuente encontrar EEG normales en animales epilépticos idiopáticos, y esta ausencia de hallazgos también contribuye, de alguna manera, al diagnóstico.

En medicina veterinaria se ha demostrado la importancia del EEG para establecer correlaciones clínicas en individuos epilépticos idiopáticos, en relación a la severidad de la enfermedad y a la evolución. Un estudio en perros con epilepsia idiopática indicó que la frecuencia de las DEI (número de DEI cada 5 minutos), visualizadas mediante EEG interictal obtenido en un estado de sueño ligero bajo sedación con medetomidina, tiene una correlación positiva con la severidad de las crisis epilépticas. La frecuencia de DEI fue significativamente mayor en los perros con crisis epilépticas más severas (mediana 4,5) que en los perros con crisis menos severas (mediana 0,46) y en los perros control (Utsugi *et al.* 2019). Otro estudio evaluó la prevalencia de crisis electrográficas –CE– (descargas ictales que duraron al menos 10 segundos) y estatus epiléptico electrográfico –EEE– (CE que duraron al menos 10 minutos) en perros y gatos a los que se les realizó EEG por sospecha de actividad crítica, y asoció su presencia con las características clínicas, los factores de riesgo, y las tasas de mortalidad intrahospitalaria. En un total de 104 pacientes, se diagnosticó la presencia de CE y EEE en 21 (20%) y 12 (12%), respectivamente. Diecisiete pacientes (81%) con

CE no presentaron signos de actividad crítica, o los signos fueron muy sutiles. La tasa de mortalidad intrahospitalaria fue de 48% y 50% en pacientes con CE y EEE, respectivamente, comparado con 19% para pacientes sin CE o EEE. Los factores de riesgo para CE y EEE incluyeron una menor edad, presencia de crisis epilépticas dentro de las 8 horas previas al EEG, y una historia de crisis seriadas (Granum *et al.* 2019).

En el caso de las encefalopatías, el EEG es exquisitamente sensible para su detección, aunque no es capaz de establecer etiologías (Pellegrino 2001; Quigg 2014). Si bien no es el método de elección, es efectivo en la detección de trastornos encefálicos estructurales, particularmente neoplasias cerebrales. La actividad delta localizada, el sello distintivo de los tumores, puede estar presente en otras alteraciones como encefalitis o lesiones isquémicas vasculares, hemorragias o hematomas. En humanos, el 90% de los tumores cerebrales ocasiona alteraciones en el trazado EEG, aunque la localización detallada solo se observa en el 68% de los casos (Goldensohn 1980). El EEG es menos sensible en la detección de meningiomas en relación a los gliomas y, en este tipo de tumores, presenta anomalías en el 43% de los casos (Passerini *et al.* 1983).

En un estudio sobre 133 perros con epilepsia estructural, todos los trazados electroencefalográficos mostraron alteraciones compatibles con trastornos estructurales. En 84 de los animales se pudieron realizar neuroimágenes (TAC o RM), que presentaron alteraciones en todos los casos. Las ondas lentas focales observadas en 37 perros se correlacionaron con accidentes cerebrovascu-

lares isquémicos (9 animales) o neoplasias (28 animales); las ondas lentas generalizadas observadas en 47 perros se correlacionaron con hidrocefalia comunicante (41 animales) e hidrocefalia obstructiva (6 animales) (Pellegrino y Vidal 2003).

El EEG es un método mucho menos costoso en relación a las imágenes y, con una buena técnica, es una herramienta confiable para evidenciar lesiones supratentoriales y, particularmente, gliomas (Fischer-Williams 1993). De este modo, puede utilizarse como prueba tamiz para diferenciar en forma primaria la epilepsia idiopática de la epilepsia estructural.

Además, la etiología de las crisis y los hallazgos EEG son fuertes predictores de la recurrencia de las crisis en los adultos humanos en los siguientes 6-12 meses, por lo que puede contribuir a la toma de decisiones en relación al inicio de la terapia antiepiléptica. Para la primera crisis no provocada en un adulto, el riesgo de recurrencia es de 43%, mientras que para una presunta epilepsia estructural con hallazgos EEG consistentes con anomalías focales, el riesgo se incrementa a 65% (Quigg 2014).

El documento de consenso IVETF 2015 indica que, en la actualidad, la escasez de literatura veterinaria no permite una clara recomendación consensuada como para proponer el registro EEG en pacientes veterinarios (De Risio *et al.* 2015). Probablemente la electroencefalografía tenga una mayor aplicación en Sudamérica, debido a que la disponibilidad más o menos masiva de los métodos por imágenes sofisticadas ha sido relativamente reciente. En este ámbito, la técnica propuesta por Pellegrino (Pellegrino y Etchepareborda

1997; Pellegrino y Shell 2001a, b; Pellegrino y Sica 2004) es de uso extendido. En todo caso, es necesario desarrollar una propuesta de consenso específica para el desarrollo de una técnica de electroencefalografía estandarizada y de uso extendido en todo el mundo, que permita comparar resultados y realizar trabajos multicéntricos que contribuyan a la identificación y clasificación de los distintos tipos de epilepsias y síndromes epilépticos.

Con respecto al diagnóstico por imágenes, la RM es el método ampliamente aceptado como el mejor para evaluar de forma no invasiva las estructuras del sistema nervioso (Leigh *et al.* 2008). Sin embargo, numerosos trabajos han mostrado que la sensibilidad, especificidad, o ambas, son consistentemente subóptimas para diagnosticar y caracterizar lesiones intracraneanas en perros, particularmente cuando se aplican a poblaciones aleatorias prospectivas clínicamente relevantes (Dickinson 2014). Varios estudios han demostrado una superposición significativa en las características de la señal obtenida y la morfología de la lesión entre diferentes etiologías intracraneanas en los perros. En un trabajo retrospectivo sobre 121 casos que incluyó el diagnóstico de las imágenes de 77 perros con lesiones intracraneanas confirmadas y caracterizadas por histopatología y 44 perros con EI, las IRM mostraron una sensibilidad de 94,4% y una especificidad del 95,5% para detectar lesiones encefálicas; es decir, para diferenciar las imágenes de los perros con enfermedad intracraneana confirmada histológicamente de las imágenes correspondientes a los perros epilépticos idiopáticos. En general, las IRM mostraron

alta especificidad, pero baja sensibilidad para identificar enfermedades encefálicas específicas. Respecto a las categorías etiológicas más amplias, para neoplasias cerebrales la sensibilidad y la especificidad fue de 87,4% y 91,7%, respectivamente; para las enfermedades inflamatorias, 86% y 93%, respectivamente; y para las enfermedades cerebrovasculares, 38,9% y 97,7%, respectivamente. Respecto a la detección de etiologías específicas, la especificidad fue consistentemente alta para todos los tipos de tumores examinados (93,7 a 99,3%); la sensibilidad, sin embargo, fue más baja. La más alta se asoció con gliomas y tumores hipofisarios (84,4 y 83,3%, respectivamente). Para los meningiomas fue del 59,6%, y para los otros tipos de tumores el rango fue de 50-70%, excepto para linfoma, que fue de 0%. En relación a las enfermedades inflamatorias, la sensibilidad para las meningoencefalitis granulomatosas y las encefalitis necrotizantes fue de 50% y 53,3%, respectivamente. Respecto a las enfermedades cerebrovasculares, la sensibilidad fue de 44,4% y 22,2% para el infarto hemorrágico y el infarto isquémico, respectivamente. Además, el acuerdo entre evaluadores fue muy bueno para detectar lesiones estructurales encefálicas y lesiones neoplásicas, pero fue apenas razonable para las lesiones cerebrovasculares ($\kappa = 0,895$ y $\kappa = 0,299$, respectivamente) (Wolff *et al.* 2012).

En otro estudio usando RM convencional de alto campo, hasta el 12% de los gliomas confirmados por histopatología se clasificaron incorrectamente como infartos, y casi el 50% de los presuntos accidentes cerebrovasculares fueron erróneamente diagnosticados como gliomas (Cervera *et*

al. 2011). En otro estudio, sobre una población de 40 perros con neoplasia intracraneana confirmada histológicamente, las IRM tuvieron una sensibilidad de aproximadamente 90% para la detección de lesiones; en el mismo estudio, la RM tuvo solamente 70% de sensibilidad para determinar el tipo de tumor en los animales con neoplasias cerebrales primarias (Rodenas *et al.* 2011).

La presentación de estos datos no pretende establecer una competencia entre el EEG y las IRM, sino mostrar las fortalezas y debilidades de cada uno de ellos, sin perder de vista que la información que dan es de distinta naturaleza y se complementa mutuamente. En todo caso, los beneficios de uno u otro método deben evaluarse en el contexto individual de cada caso clínico, teniendo en cuenta las posibilidades de avanzar a partir de los resultados obtenidos. En consecuencia, su inclusión en los niveles II y/o III de la propuesta IVETF 2015 puede ser absolutamente intercambiable de acuerdo a cada caso en particular, y necesariamente debe apoyarse en las conclusiones obtenidas en las primeras etapas del protocolo diagnóstico. Nuevamente es preciso enfatizar la importancia de una correcta evaluación física y neurológica y la aplicación del acrónimo VITAMIN D que, en la mayoría de los casos, permite contextualizar y explicar los hallazgos de los métodos de diagnóstico complementario.

En muchas ocasiones el EEG satisface ampliamente las expectativas, en el sentido de establecer si la epilepsia es idiopática o estructural. En el caso de EI, para dar más sustento al diagnóstico cuando no es posible acceder a otras metodologías más específicas como IRM (o inclusive, al

EEG), se sugiere realizar un seguimiento por un período de tiempo de 1 a 3 años sin el desarrollo de deficiencias neurológicas interictales (Fredso *et al.* 2014; Hülsmeier *et al.* 2010; Pakozdy *et al.* 2008); este concepto es muy importante porque es aplicable a cualquier contexto o entorno, incluso si no se pudiera avanzar más allá de las primeras etapas del protocolo diagnóstico.

En el caso de las epilepsias estructurales diagnosticadas a partir de los hallazgos EEG, y si no se puede acceder a las IRM, la reevaluación clínica es de suma utilidad para intentar establecer un diagnóstico altamente presuntivo; una vez más, a riesgo de ser reiterativo, se enfatiza en la importancia de la aplicación del acrónimo VITAMIN D.

Los métodos por imágenes, particularmente la RM, y a pesar de sus limitaciones, constituyen una herramienta de gran valor, no solo para mejorar la aproximación al diagnóstico definitivo, sino también para avanzar con terapias más específicas. Por ejemplo, en el caso de meningiomas intracranianos, cuando es posible establecer una terapia quirúrgica; o en el caso de los gliomas, cuando las condiciones están dadas como para implementar un tratamiento oncológico adecuado. Sin embargo, debe tenerse presente que, en ocasiones, la diferenciación entre enfermedades neoplásicas e inflamatorias puede ser difícil o imposible cuando se basa exclusivamente en las características de las imágenes (Wolff *et al.* 2012). En estos casos nuevamente hay que apoyarse en las características clínicas, especialmente la reseña (edad y raza o características fenotípicas del animal) y la anamnesis (tipo de inicio y progresión de la enfermedad).

Un documento de consenso destinado a los profesionales de todo el mundo, debe considerar que, en muchos lugares, el acceso a los métodos de diagnóstico complementario se encuentra muy limitado, ya sea por disponibilidad física o por los costos. De este modo, no es infrecuente el hecho que algunos veterinarios solamente dispongan de sus conocimientos y un limitado panel de análisis de laboratorio. En consecuencia, en aquellos entornos en los que solamente se pueda acceder parcialmente al nivel I de la propuesta IVETF 2015, hay que revalorizar la respuesta al tratamiento a modo de prueba o ensayo clínico para sustentar el diagnóstico. El tratamiento sintomático realizado en forma responsable, y concebido a partir de una correcta interpretación de los hallazgos del examen físico y neurológico, es una valiosa herramienta que puede contribuir a la solución de muchos casos clínicos.

El proceso de diagnóstico, además de ser pragmático, debe proporcionarle a cualquier veterinario, tanto especialista como no especialista, herramientas para desenvolverse en cualquier entorno para evitar la inevitable frustración que surge de la impotencia de no poder acceder a determinados procedimientos. El diagnóstico de EI es relativamente sencillo en base a evaluaciones clínicas sucesivas en el tiempo, que demuestren la ausencia de signos clínicos interictales, aun sin métodos de diagnóstico sofisticados. Tampoco es demasiado complicado establecer las categorías de los trastornos encefálicos (estructurales vs idiopáticos), cuando se realiza adecuadamente el examen neurológico, lo que permite instaurar un tratamiento sintomático adecuado. Lo más

difícil es establecer la etiología específica de las enfermedades encefálicas estructurales. La pregunta inevitable que debe realizarse el profesional actuante es qué posibilidades tiene, en caso de alcanzar ese objetivo, de seguir adelante con las terapias específicas. En todo caso, esta es una de las variables que determinan el esfuerzo a realizar para alcanzar el diagnóstico etiológico. Es necesario fortalecer la utilización de las pruebas disponibles de la manera más eficiente en aquellas regiones geográficas con grandes limitaciones para acceder a los métodos más sensibles y específicos. Por el contrario, en los sitios que cuentan con todas las posibilidades en relación a la investigación diagnóstica, hay que estimular el desarrollo de metodologías más complejas para lograr completar el proceso. Estas sugerencias para la aplicación de la propuesta IVETF 2015 apuntan a lograr este objetivo.

AGRADECIMIENTOS

A los Dres. Bruno Benetti Junta Torres y Christian Gómez Alvarez, por sus sugerencias, que contribuyeron a mejorar el trabajo.

Bibliografía

- Abitbol M, Thibaud JL, Olby NJ, Hitte C, Puech JP, et al. (2010) A canine arylsulfatase G (ARSG) mutation leading to a sulfatase deficiency is associated with neuronal ceroid lipofuscinosis. Proc Natl Acad Sci U S A 107(33):14775-14780.
- Awano T, Katz ML, O'Brien DP, Sohar I, Lobel P et al. 2006a. A frame shift mutation in canine TPP1 (the ortholog of

- human CLN2) in a juvenile Dachshund with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Mol Genet Metabol* 89:254-260
- Awano T, Katz ML, O'Brien DP, Taylor FJ, Evans J et al. 2006b. A mutation in the cathepsin D gene (CTSD) in American Bulldogs with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Mol Genet Metabol* 87:341-348
 - Berendt M, Hogenhaven H, Flagstad A, Dam M. 1999. Electroencephalography in dogs with epilepsy: similarities between human and canine findings. *Acta Neurol Scand*;99:276-283.
 - Cervera V, Mai W, Vite CH, et al. 2011. Comparative magnetic resonance imaging findings between gliomas and presumed cerebrovascular accidents in dogs. *Vet Radiol Ultrasound*;52:33-40.
 - De Risio L et al. 2015. *BMC Veterinary Research*;11:148; DOI 10.1186/s12917-015-0462-1
 - De Risio L. 2014. Clinical and diagnostic investigation of the seizure patient. In: De Risio L, Platt S, editors. *Canine and feline epilepsy: diagnosis and management*. Wallingford: CABI; p. 274-324.
 - 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.
 - Dickinson PJ. 2014. Advances in diagnostic and treatment modalities for intracranial tumor. *J Vet Intern Med*;28:1165-1185.
 - Edwards R, Schmidley JW, Simon RP. How often does a CSF pleocytosis follow generalized convulsions? *Ann Neurol*. 1983;13:460-2.
 - Farias FH, Zeng R, Johnson GS, Winger FA, Taylor JF et al. 2011. A truncating mutation in ATP13A2 is responsible for adult-onset neuronal ceroid lipofuscinosis in Tibetan terriers. *Neurobiol Dis* 42:468-474
 - Fischer-Williams M. 1993. Brain tumors and other space-occupying lesions (with a section on oncological CNS complications). In: Niedermaier E, Lopes da Silva F (eds). *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*. William y Wilkins, third ed., p.263-289.
 - Fredsø N, Koch BC, Toft N, Berendt M. 2014. Risk factors for survival in a University Hospital population of dogs with epilepsy. *J Vet Intern Med*; doi:10.1111/jvim.12443.
 - Goldensohn S. 1980. Evaluating focal intracranial lesions: complementary information between the EEG and CTT. Course given at annual meeting of the American Academy of Neurology.
 - 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.
 - Granger N, Smith PM, Jeffery ND. 2010. Clinical findings and treatment of noninfectious meningoencephalomyelitis in dogs: A systematic review of 457 published cases from 1962 to 2008. *Vet J* 184(3):290-297.
 - Granum LK, Bush WW, Williams DC, Stecker MM, Weaver CE, Were SR. 2019. Prevalence of electrographic seizure in dogs and cats undergoing electroencephalography and clinical characteristics and outcome for dogs and cats with and without electrographic seizure: 104 cases (2009–2015). *JAVMA*;254(8):967-973.
 - Huang YC, Weng HH, Tsai YT, Huang YC, Hsiao MC, Wu CY, et al. Periictal magnetic resonance imaging in status epilepticus. *Epilepsy Res*. 2009;86:72-81.
 - Hülsmeier V, Zimmermann R, Brauer C, Sauter-Louis C, Fischer A. 2010. Epilepsy in Border Collies: Clinical manifestation, outcome, and mode of inheritance. *J Vet Intern Med*;24:171-8.
 - James F. Introduction to electroencephalography. 2014. In: De Risio L, Platt S, editors. *Canine and feline epilepsy: diagnosis and management*. Wallingford: CABI; p. 325-46.
 - Jeserevics J, Viitmaa R, Cizinaskas S, Sainio K, Jokinen TS, et al. 2007. Electroencephalography findings in healthy and Finnish spitz dogs with epilepsy: Visual and background quantitative analysis. *J Vet Intern Med*;21(6):1299-1306.
 - Jokinen TS, Metsahonkala L, Bergamasco L, Viitmaa R, Syrjä P, et al. 2007. Benign familial juvenile epilepsy in Lagotto Romagnolo dogs. *J Vet Intern Med*;21(3):464-471.
 - Katz ML, Farias FH, Sanders DN, Zeng R, Khan S et al. 2011. A missense mutation in canine CLN6 in an Australian Shepherd with neuronal ceroid lipofuscinosis. *J Biomed Biotechnol* 2011:198042
 - Katz ML, Khan S, Awano T, Shahid SA, Siakotos AN et al. 2005. A mutation in the CLN8 gene in English Setter dogs with neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Biochem Biophys Res Commun* 327:541-547

- Leigh EJ, Mackillop E, Robertson ID, Hudson LC. 2008. Clinical anatomy of the canine brain using magnetic resonance imaging. *Vet Radiol Ultrasound*;49:113-121.
- Mellema LM, Koblik PD, Kortz GD, LeCouter R, Chechowicz MA, Dickinson PJ. Reversible magnetic resonance imaging abnormalities in dogs following seizures. *Vet Radiol Ultrasound*. 1999;40:588-95.
- Melville SA, Wilson CL, Chiang CS, Studdert VP, Lingaas F et al. 2005. A mutation in canine CLN5 causes neuronal ceroid lipofuscinosis in Border collie dogs. *Genomics* 86:287-294
- Pakozdy A, Leschnik M, Tichy AG, Thalhammer JG. 2008. Retrospective clinical comparison of idiopathic versus symptomatic epilepsy in 240 dogs with seizures. *Acta Vet Hung*;56:471-83.
- Passerini D, Ferini Strambi L, Sbacchi M, Pezzoli G. 1983. EEG patterns in cerebral tumors with or without edema. *Electromyogr Clin Neurophysiol*;23:117-122.
- Pellegrino F, Etchepareborda M. 1997. Anatomical sites for the placement of electroencephalographic record electrodes in canines. *Braz. J. Morphol. Sci.* V.14, N° 2, 197-204.
- Pellegrino F, Shell L. 2001a. Propuesta de una técnica de registro universal en electroencefalografía canina. *Medicina Veterinaria On line*. <http://www.pulso.com/medvet/>. Pulso ed. Barcelona, España. Volumen 18(2):327-340.
- Pellegrino F, Shell L. 2001b. Una nueva técnica de electroencefalografía en caninos que permite la detección de alteraciones en rinencéfalo y corteza prefrontal. *Medicina Veterinaria On line*. <http://www.pulso.com/medvet/>. Pulso ed. Barcelona, España. Volumen 18(4):376-381.
- Pellegrino F. El valor del electroencefalograma en el diagnóstico de los síndromes epilépticos. *Selecciones Veterinarias*, Volumen 9, N° 3, 222-228.
- Pellegrino F, Vidal Figueredo R. 2003. *Selecciones Veterinarias*, Volumen 11, N° 4, 316-320.
- Pellegrino FC, Sica RE. 2004. Canine electroencephalographic recording technique: findings in normal and epileptic dogs. *Clin Neurophysiol* 115:477-487.
- Pellegrino F. 2015. Epilepsia genética canina. *Revista Argentina de Neurología Veterinaria*; 4(1):71-88.
- Poma R, Ochi A, Cortez MA. 2010. Absence seizures with myoclonic features in a juvenile Chihuahua dog. *Epileptic Disord* 12:138-141.
- Quigg M. 2014. What can the EEG tell us? In: Miller JW, Goodkin HP, editors. *Neurology in Practice: Epilepsy*. Wiley Blackwell, UK; p. 45-54.
- Rodenas S, Pumarola M, Gaitero L, et al. 2011. Magnetic resonance imaging findings in 40 dogs with histologically confirmed intracranial tumours. *Vet J*;187:85-91.
- Sanders DN, Farias FH, Johnson GS, Chiang V, Cook JR et al. 2010. A mutation in canine PPT1 causes early onset neuronal ceroid lipofuscinosis in a Dachshund. *Mol Genet Metab* 100:349-356
- Schmidley JW, Simon RP. Postictal pleocytosis. *Ann Neurol*. 1981;9:81-4.
- Seppala EH, Jokinen TS, Fukata M, Fukata Y, Webster MT, et al. 2011. LGI2 truncation causes a remitting focal epilepsy in dogs. *PLoS Genet*; 7(7):e1002194. doi: 10.1371/journal.pgen.1002194.
- Shorvon SD. 2011. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*;52(6):1052-7.
- Utsugi S, Saito M, Sato T, Kunimi M. 2019. Relationship between interictal epileptiform discharges under medetomidine sedation and clinical seizures in canine idiopathic epilepsy. *Vet Rec*; doi:10.1136/vetrec-2018-104947.
- Wielaender F, Sarviaho R, James F, Hytönen MH, Cortez MA et al. 2017. Generalized myoclonic epilepsy with photosensitivity in juvenile dogs caused by a defective DIRAS family GTPase 1. *PNAS*;114(10):2669-2674.
- Wielaender F. 2018. Clinical and electroencephalographic characterization of juvenile myoclonic epilepsy in Rhodesian Ridgebacks. Tesis doctoral. Universidad Ludwig-Maximilians, Munich.
- Wolff CA, Homes SP, Young BD, Chen V, Kent AV, Platt S R, Savage MY, Schatzberg SJ, Fosgate GT, Levne JM. 2012. Magnetic resonance Imaging for the differentiation of Neoplastic, Inflammatory and Cerebrovascular Brain Disease in Dogs. *J Vet Intern Med*;26:589-597.

Algunas consideraciones complementarias a las declaraciones de consenso IVETF 2015.

PARTE 3: Tratamiento médico de la epilepsia canina

Pellegrino, Fernando C*

* MV, PhD, Profesor Titular Facultad de Ciencias Veterinarias- UBA

Introducción

El manejo terapéutico de pacientes caninos y felinos con epilepsia plantea un reto particular para el clínico, relacionado a la cantidad de etiologías, y a la variabilidad interindividual del marco clínico de la epilepsia canina y felina. Por lo tanto, la respuesta a los tratamientos estandarizados difiere ampliamente entre pacientes. La propuesta de consenso del Grupo de Trabajo Internacional de Epilepsia Veterinaria (IVETF) incluye un documento acerca del tratamiento médico de la epilepsia canina en Europa (Bhatti *et al.* 2015), y otro en relación a los resultados de las intervenciones terapéuticas en epilepsia canina y felina (Potschka *et al.* 2015).

La propuesta de consenso acerca del tratamiento médico de la epilepsia canina en Europa presenta una visión general sobre el objetivo de la terapia con fármacos antiepilépticos (FAEs), cuándo

iniciar el tratamiento a largo plazo en la epilepsia canina, y qué FAEs veterinarios están actualmente en uso para los perros. La propuesta de consenso para los protocolos de tratamiento con FAEs se respalda en la literatura publicada basada en la evidencia (Charalambous *et al.* 2014), considerando el marco jurídico actual de la regulación en cascada para la prescripción de medicamentos veterinarios en Europa. En definitiva, mediante este documento se pretende proporcionar un consenso para el tratamiento de la epilepsia idiopática canina (Bhatti *et al.* 2015).

La propuesta de consenso en relación a los resultados del tratamiento en epilepsia canina y felina estandariza la evaluación y la comunicación de la evolución a las intervenciones terapéuticas, realizando recomendaciones para el análisis de los resultados en pacientes, enfocándose en el impacto sobre las crisis, pero también considerando otros aspectos importantes de la respuesta. En

este contexto, establece criterios comunes para el diagnóstico de farmacoresistencia, y el análisis de resultados para realizar una evaluación estandarizada y comunicar la respuesta terapéutica individual en epilepsia canina. Además, provee los aspectos científicos, prácticos y éticos a ser considerados en los diferentes diseños de estudios de epilepsia (Potschka *et al.* 2015).

Como ocurre con todas las declaraciones de consenso IVETF 2015, ambas propuestas contienen una información exhaustiva que permite establecer las directrices que orientan el tratamiento de la epilepsia canina, el análisis y la evaluación de los resultados, y la comunicación de los mismos. Sin embargo, es preciso destacar la gran heterogeneidad regional en lo que concierne a la accesibilidad a los distintos FAEs, que limita los tratamientos estandarizados y, en consecuencia, el análisis y la evaluación de los resultados.

El objetivo de este trabajo es analizar las diferentes formas en la aplicación de las propuestas de consenso IVETF 2015 en diferentes contextos regionales, para poder elaborar un esquema que oriente las decisiones diagnósticas y terapéuticas para los médicos que atienden a animales de compañía con epilepsia en las distintas partes del mundo.

TRATAMIENTO MÉDICO DE LA EPILEPSIA CANINA (IVETF 2015)

Como regla general se recomienda el inicio de un tratamiento a largo plazo en perros con epilepsia idiopática cuando cualquiera de los siguientes criterios se presente: a) Período interictal de ≤ 6 meses (a saber, 2 o más crisis epilépticas en un período de 6 meses); b) Estado epiléptico o crisis seriadas; c) Cuando los signos pos ictales son especialmente graves (por ej., agresión, ceguera) o duran más de 24 horas; d) Cuando la frecuencia y/o la duración de las crisis epilépticas va en aumento y/o su severidad produce deterioro a lo largo de 3 períodos interictales (Bhatti *et al.* 2015).

Con respecto a la elección de la terapia con FAEs, en la actualidad no existen pautas basadas en la evidencia. Al elegir un FAE para el tratamiento de la epilepsia en perros se deben tomar en cuenta varios factores: a) factores FAE específicos, por ejemplo aspectos regulatorios, seguridad, tolerabilidad, efectos adversos, interacciones medicamentosas, frecuencia de administración; b) factores relacionados con el perro (por ejemplo, tipo de crisis, la frecuencia y etiología, patologías subyacentes tales como problemas renales/

hepáticos/gastrointestinales); y c) factores relacionados con el dueño (por ejemplo, estilo de vida, circunstancias financieras) (De Riso 2014). Sin embargo, la elección final del FAE se determina a menudo sobre una base de caso por caso. Las opciones de tratamiento primario para los perros con epilepsia consisten principalmente en el fenobarbital (FB) y el bromuro de potasio (BrK) debido a su historia de larga data, amplia disponibilidad y bajo costo. Mientras que ambos FAEs siguen siendo utilizados ampliamente en la práctica veterinaria, varios FAEs nuevos aprobados para ser usados en seres humanos también están siendo usados para el tratamiento de la epilepsia idiopática canina, principalmente como tratamiento complementario. Aunque estos medicamentos más nuevos han ganado una gran popularidad, los datos científicos sobre su seguridad y eficacia son muy limitados, y el costo es a menudo prohibitivo (Bhatti *et al.* 2015).

El FB y el imepitoin en particular, administrados vía oral, seguidos por el BrK y el levetiracetam parecen ser efectivos para el tratamiento de la epilepsia idiopática canina. Hay una muy buena evidencia global acerca del uso del FB y el imepitoin como FAEs de primera línea. Sin embargo, todavía falta evidencia para la terapia dirigida hacia distintos fenotipos epilépticos, y existe limitada evidencia en la comparación de la eficacia entre varios FAEs (Charalambous *et al.* 2014, 2017). En la mayoría de los países de la Unión Europea, el BrK ha sido aprobado sólo para tratamiento complementario en perros con epilepsia resistente a los medicamentos de primera línea (Bhatti *et al.* 2015). Hay un buen nivel de evidencia acerca del uso del

BrK como monoterapia, y un nivel insuficiente para uso como FAE complementario. Respecto al levetiracetam, hay un buen nivel de evidencia como para recomendar su uso como FAE complementario. Para el resto de los FAEs (por ej., zonisamida, primidona, gabapentin, pregabalina, valproato de sodio, felbamato, topiramato), si bien varios estudios han comunicado resultados favorables en cuanto a su eficacia, no existe suficiente evidencia como para recomendar su uso, principalmente debido a la falta de ensayos clínicos aleatorios doble ciego (Charalambous *et al.* 2014, 2017).

RESULTADOS DE LAS INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS EN EPILEPSIA CANINA Y FELINA (IVETF 2015)

Existe concordancia en que el objetivo primario del tratamiento en el manejo terapéutico de la epilepsia canina y felina es el estado "libre de crisis". En este sentido, la propuesta IVETF 2015 ha establecido como eficaz al tratamiento que logra un *éxito completo* (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 tres meses, idealmente >1 año) (Bhatti *et al.* 2015; Potschka *et al.* 2015). De este modo, dependiendo de la frecuencia de crisis antes de iniciar el tratamiento, una reducción en su densidad en un intervalo de tiempo específico, por ejemplo, una crisis cada 3 meses, puede ser considerada un efecto relevante.

Teniendo en cuenta que el control completo vs incompleto

de las crisis no tiene las mismas implicancias y consecuencias en pacientes veterinarios que en pacientes humanos, y que las decisiones terapéuticas deben tener un equilibrio entre costos y efectos adversos, la propuesta IVETF 2015 incluyó la categoría *éxito terapéutico parcial* como un objetivo terapéutico secundario en la clasificación sugerida. El éxito parcial se define como una reducción relevante en la frecuencia de las crisis considerando la frecuencia previa al tratamiento (incluye la información sobre la incidencia de las crisis; por lo general, una reducción de al menos 50% o más define a un responsivo a los FAEs), una reducción en la severidad de las crisis, o una prevención de la frecuencia de los episodios de crisis seriadas y/o estado epiléptico (Bhatti *et al.* 2015; Potschka *et al.* 2015).

Para realizar una evaluación estandarizada y comunicar la respuesta terapéutica individual en epilepsia canina es necesario, como un prerrequisito indispensable, establecer de forma urgente criterios comunes para el diagnóstico de farmacorresistencia. La propuesta IVETF 2015 propone aplicar para los pacientes veterinarios la definición del año 2010 de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), definiendo a la epilepsia farmacorresistente *como un fracaso en el tratamiento con 2 fármacos antiepilépticos (ya sea en monoterapia o combinados) apropiadamente escogidos, tolerados y debidamente administrados para lograr un estado libre de crisis* (Kwan *et al.* 2010). Sin embargo, también sugiere que, para cada paciente en el que se ha diagnosticado una epilepsia farmacorresistente, se indique si hubo evidencia de un éxito terapéutico parcial, tal como se

indica más arriba (Potschka *et al.* 2015).

Además del impacto sobre el control de los FAEs en la frecuencia de las crisis, la propuesta IVETF 2015 incluye otros criterios y aspectos de evaluación, como el impacto sobre las comorbilidades comportamentales, los efectos adversos y la evaluación del impacto sobre la calidad de vida del paciente y del propietario (Potschka *et al.* 2015).

CONSIDERACIONES PARA LA APLICACIÓN DE LA PROPUESTA DE CONSENSO IVETF 2015

Cuándo comenzar el tratamiento

Con respecto al momento de iniciar el tratamiento en la epilepsia idiopática canina, puede haber cierta dificultad en la interpretación del criterio referente al período interictal. La propuesta IVETF 2015 establece un período interictal de ≤ 6 meses (a saber, 2 o más crisis epilépticas en un período de 6 meses). Este criterio incluye situaciones muy diferentes, por ejemplo: a) 2 crisis epilépticas con diferencia de una semana, sin que se vuelvan a repetir por 6 meses; b) 2 crisis epilépticas con diferencia entre ellas de 5 meses. En el primer caso sería conveniente comenzar la administración de FAEs, mientras que, en el segundo caso, probablemente el inicio de la terapia dependería del momento en que ocurra la tercera crisis epiléptica. La experiencia de los neurólogos veterinarios sugiere que los que cuidan a los pacientes, los tutores, a menudo consideran que

una crisis cada más de 3 meses es aceptable (Chang *et al.* 2006). En consecuencia, uno de los criterios para iniciar el tratamiento médico de la epilepsia idiopática podría ser una frecuencia de una crisis cada menos de 3 meses.

En los perros se cree que el manejo a largo plazo de las crisis es más exitoso cuando se inicia la terapia apropiada con FAEs en forma precoz durante el curso de la enfermedad, sobre todo en perros con una alta densidad de crisis y en las razas de perros que se sabe sufren de una forma grave de epilepsia (Bhatti *et al.* 2015). Se han descrito diferencias relacionadas con la raza en cuanto a la gravedad de la epilepsia, con un curso clínico moderado a severo comunicado en Pastor Australiano (Weissl *et al.* 2012), Collie del límite (Hülsmeier *et al.* 2010; Packer *et al.* 2014), Spinone Italiano (De Risio *et al.* 2014), Pastor Alemán y Staffordshire Bull Terrier (Packer *et al.* 2014). Empíricamente, se podrían agregar a estas razas el Dogo de Burdeos y Cane Corso, por ejemplo. En consecuencia, podría incluirse la predisposición racial a padecer formas de epilepsia más severas como unos de los criterios para decidir el inicio de la terapia antiepiléptica, aun en animales que han tenido una sola crisis no provocada. Teniendo en cuenta la diversidad de etiologías y fenotipos de la epilepsia canina y felina, y considerando el hecho que los datos obtenidos de humanos indican que las respuestas terapéuticas difieren extremadamente entre pacientes dependiendo de la etiología, tipo de epilepsia y de crisis, existe una creciente necesidad de realizar estudios clínicos entre subgrupos de pacientes caninos y felinos epilépticos, que

podrían establecer cohortes de pacientes con epilepsias de distinta gravedad.

Una variable que debería tenerse en cuenta para el inicio de la terapia son los hallazgos en el EEG, cuando este método se encuentre disponible. En perros con epilepsia idiopática, un estudio indicó que la frecuencia de las descargas epileptiformes interictales -DEI- (número de DEI cada 5 minutos), visualizadas mediante EEG interictal obtenido en un estado de sueño ligero bajo sedación con medetomidina, tiene una correlación positiva con la severidad de las crisis epilépticas. La frecuencia de DEI fue significativamente mayor en los perros con crisis epilépticas más severas (mediana 4,5) que en los perros con crisis menos severas (mediana 0,46) y en los perros control (Utsugi *et al.* 2019). De este modo, la frecuencia de DEI parece ser un criterio relevante para considerar en relación a cuándo iniciar el tratamiento con FAEs.

En una propuesta de consenso acerca de epilepsia canina, también debería incluirse algún criterio o recomendación para decidir el inicio de la terapia antiepiléptica en aquellos pacientes cuyas características clínicas sugieran la existencia de una epilepsia estructural. Por supuesto, enfatizando el concepto que el tratamiento primario debe dirigirse hacia la causa. En relación a la administración de FAEs en epilepsias estructurales, sería recomendable incorporar el concepto de riesgo de recurrencia. En muchos casos existen circunstancias que sugieren una alta probabilidad de recurrencia de crisis epilépticas, y en la práctica clínica frecuentemente se considera el tratamiento, aun después de una sola crisis, teniendo en cuenta la

existencia de factores de riesgo adicionales como, por ejemplo, un traumatismo craneoencefálico (TCE) o un accidente cerebrovascular (ACV) (Fisher y Leppik 2008, 2014; Pakozdy *et al.* 2014). Para orientar con mayor certeza el nivel de diagnóstico e intentar establecer un criterio de predicción más operativo de la recurrencia de las crisis, en Medicina Humana se propuso subdividir más ajustadamente a la epilepsia, en definitiva, probable y posible (Fisher y Leppik 2008). La epilepsia definitiva se define como la ocurrencia de 2 crisis no provocadas con un mínimo de 24 horas de diferencia; epilepsia probable se refiere a la ocurrencia de una crisis única, no provocada, con una alta probabilidad de recurrencia en base al examen clínico, los hallazgos electroencefalográficos, las neuroimágenes, los antecedentes genéticos y cualquier otra información disponible; la epilepsia posible debería considerarse después de la ocurrencia de una sola crisis no provocada, sin evidencia suficiente como para predecir una alta probabilidad de recurrencia (Fisher y Leppik 2008).

En Medicina Humana, la etiología de epilepsia y los hallazgos electroencefalográficos son fuertes predictores de la recurrencia de las crisis en los adultos en los siguientes 6-12 meses, por lo que puede contribuir a la toma de decisiones en relación al inicio de la terapia antiepiléptica. Para la primera crisis no provocada, el riesgo de recurrencia es de 43%, mientras que para una presunta epilepsia estructural con hallazgos EEG consistentes con anomalías focales, el riesgo se incrementa a 65% (Quigg 2014). Se ha comunicado que los niños con patrones de EEG epileptiformes tras su primera crisis tenían un riesgo

de recurrencia a los 2 años del 71% (Stroink *et al.* 1998), pero en otro estudio (Shinnar *et al.* 1990) los niños con una primera crisis idiopática y patrones EEG anómalos mostraron un riesgo de recurrencia del 56% al cabo de 3 años.

No se puede aplicar ninguna fórmula para los riesgos adicionales, ya que no hay datos disponibles sobre la forma en que se combinan dichos riesgos; la decisión sobre estos casos deberá tomarse después de una consideración individualizada (Fisher *et al.* 2014). El riesgo de recurrencia es una función del tiempo, de modo que cuanto más tiempo pasa desde la última crisis, menor es el riesgo (Hart *et al.* 1990). Para las crisis no provocadas, se ha comunicado que, después de una crisis única, el riesgo de presentar otra es del 40-52% (Berg y Shinnar 1991); después de 2 crisis no provocadas, la probabilidad de tener otra en los siguientes 4 años es de 73% (Hauser *et al.* 1998). Un paciente puede presentar una única crisis no provocada después de una lesión cerebral remota, como un ACV, una meningoencefalitis infecciosa o un traumatismo. Este tipo de paciente tendría un riesgo de presentar una segunda crisis no provocada comparable al de presentar nuevas crisis después de 2 crisis no provocadas (Hesdorffer *et al.* 2009).

De acuerdo al conocimiento de este autor, en Medicina Veterinaria no hay datos que estimen el riesgo de recurrencia de las crisis. En todo caso es necesario enfatizar nuevamente la necesidad de investigar, una vez reconocida la epilepsia, todas sus causas probables para intentar establecer un diagnóstico etiológico precoz, porque solo así es posible estimar de modo aproximado el riesgo real de recurrencia de las crisis. En

muchos casos las epilepsias estructurales pueden presentar crisis tónico-clónicas generalizadas (TCG) en animales adultos jóvenes como único signo de anormalidad estructural intracraneana, siendo el resto del examen neurológico normal, simulando una epilepsia idiopática clásica. En un trabajo se ha comunicado que el 72% de los perros con neoplasias cerebrales tuvieron examen neurológico normal en la primera consulta, a pesar de los antecedentes de crisis epilépticas. De ellos, el 80% presentó más tarde deficiencias persistentes, por lo regular dentro de los 3 meses posteriores (Foster *et al.* 1988). Por lo tanto, en perros que presentan crisis epilépticas por primera vez después de los 6 años de edad, en forma independiente de otras anormalidades asociadas al examen neurológico, debe sospecharse fuertemente la presencia de una epilepsia estructural, con una posibilidad mayor de presentar una segunda crisis en el corto plazo. El riesgo de recurrencia se incrementa a medida que aumenta la edad de aparición de la primera crisis porque, a mayor edad, hay más probabilidades de hallar epilepsias de causa estructural (Pellegrino *et al.* 2011b). El riesgo también se eleva en función de la presencia de signos interictales permanentes. Estas variables deberían tenerse en cuenta para decidir el inicio de la terapia con FAEs, aun cuando el paciente haya tenido una sola crisis epiléptica.

La elección de terapia con FAEs

De acuerdo a la evidencia científica, la terapia antiepiléptica se apoya en FAEs de primera línea (FB e imipetoin), de segunda línea (BrK) y de tercera línea (levetiracetam

y el resto) (Charalambous *et al.* 2014, 2017). La propuesta IVETF 2015 sugiere la utilización sucesiva de estos FAEs (Bhatti *et al.* 2015; Potschka *et al.* 2015). Sin embargo, su disponibilidad es limitada de acuerdo al entorno geográfico. Por ejemplo, el imipetoin no se encuentra en América, el FB es de acceso restringido para los veterinarios en Chile, y en muchos países no se puede acceder al levetiracetam o zonisamida, por falta de disponibilidad o por sus costos prohibitivos. Por otra parte, en muchos lugares no es posible adquirir el BrK en presentaciones comerciales, sino que hay que hacerlo preparar en forma magistral, lo que resulta en una variación importante en la biodisponibilidad e, inclusive, en la concentración del fármaco en preparaciones sucesivas en el tiempo. Esta situación la vivimos en Argentina hasta hace unos años, y generaba muchos inconvenientes al momento de establecer la dosificación individual, y en la evaluación de los resultados de los perros tratados con BrK, porque en algunos casos genera una percepción errónea de la respuesta al tratamiento con este fármaco.

De este modo, en muchos entornos no es posible acceder a FAEs de primera y segunda línea, y la posibilidad de administrar levetiracetam, el FAE de tercera línea de mayor efectividad y seguridad de acuerdo a la evidencia científica (Charalambous *et al.* 2014, 2017), depende de la accesibilidad regional y del poder adquisitivo de los tutores de la mascota. El hecho que unos pocos y dudosamente documentados casos de perros o gatos que parecen tener éxito con distintos tratamientos (por ej., cannabis, homeopatía, terapia neural) es suficiente como para entusiasmar a muchos tutores a embarcarse en un número de terapias

alternativas que se promocionan fundamentalmente por Internet, o a través de veterinarios que ignoran el proceso adecuado para determinar la etiología de las crisis epilépticas. Muchas de esas terapias son tan costosas como algunos FAEs, y tienen una alta carga emocional. Sería importante que esos tratamientos fueran adecuadamente probados en un número significativo de animales con un correcto diagnóstico, en estudios aleatorizados, controlados con placebo y a doble ciego. En algunos casos, la ausencia de un diagnóstico específico o, peor aún, la ineficacia del tratamiento empírico favorece el empeoramiento de la condición clínica del paciente debido a la frecuencia y/o densidad de las crisis epilépticas.

Mientras tanto, es imprescindible obtener información que permita elaborar recomendaciones para el tratamiento de la epilepsia idiopática en diferentes situaciones, y que otorgue al veterinario (especialista o no especialista) un cierto grado de certeza para la elección de FAEs alternativos a los de primera y segunda línea (y eventualmente, a los más efectivos de los FAEs tercera línea). En un trabajo sobre 365 perros epilépticos idiopáticos tratados con monoterapia utilizando FB (224 perros), BrK (6 perros) o gabapentin (17 perros), la respuesta al tratamiento fue satisfactoria (una crisis epiléptica cada más de 3 meses) en el 65% de los casos tratados con FB o gabapentin, y en el 67% de los casos tratados con BrK. Es llamativa la semejanza en la eficacia de los 3 FAEs cuando se emplean como monoterapia inicial. Si bien la cantidad de perros tratados con BrK y gabapentina fue mucho menor en relación a los tratados con FB, la prueba de homogeneidad resultó no significativa ($\chi^2 = 0,995$), por lo que, en principio, es

posible plantear que la tasa de éxito para tratar la epilepsia idiopática con monoterapia es la misma, sin importar el fármaco considerado, cuando se utiliza por primera vez (Pellegrino *et al.* 2011a). Sin duda, es necesario realizar más cantidad de estudios con mayor cantidad de FAEs para validar esta hipótesis pero, de ser correcta, sería una excelente noticia para aquellos veterinarios con acceso crítico a los FAEs tradicionalmente usados como monoterapia.

Éxito terapéutico

El objetivo primario de la terapia (libre de crisis) es un concepto de la propuesta IVETF 2015 que puede prestarse a confusión, especialmente si el lenguaje común que intenta implementar es compartido con los tutores de las mascotas. No es lo mismo un animal libre de crisis que logra la remisión y abandona la medicación, que un animal libre de crisis que sigue medicado, u

otro animal que presenta crisis epilépticas esporádicas, cada más de 3 meses. En este sentido, para comunicar el resultado de los ensayos terapéuticos individuales podrían implementarse subcategorías denominadas de acuerdo al control de la frecuencia de crisis. Los perros bajo tratamiento que no presenten crisis epilépticas durante un tiempo prolongado (al menos, un año y medio) en los que se mantiene la medicación se incluirían en la categoría libre de crisis (fig. 1).

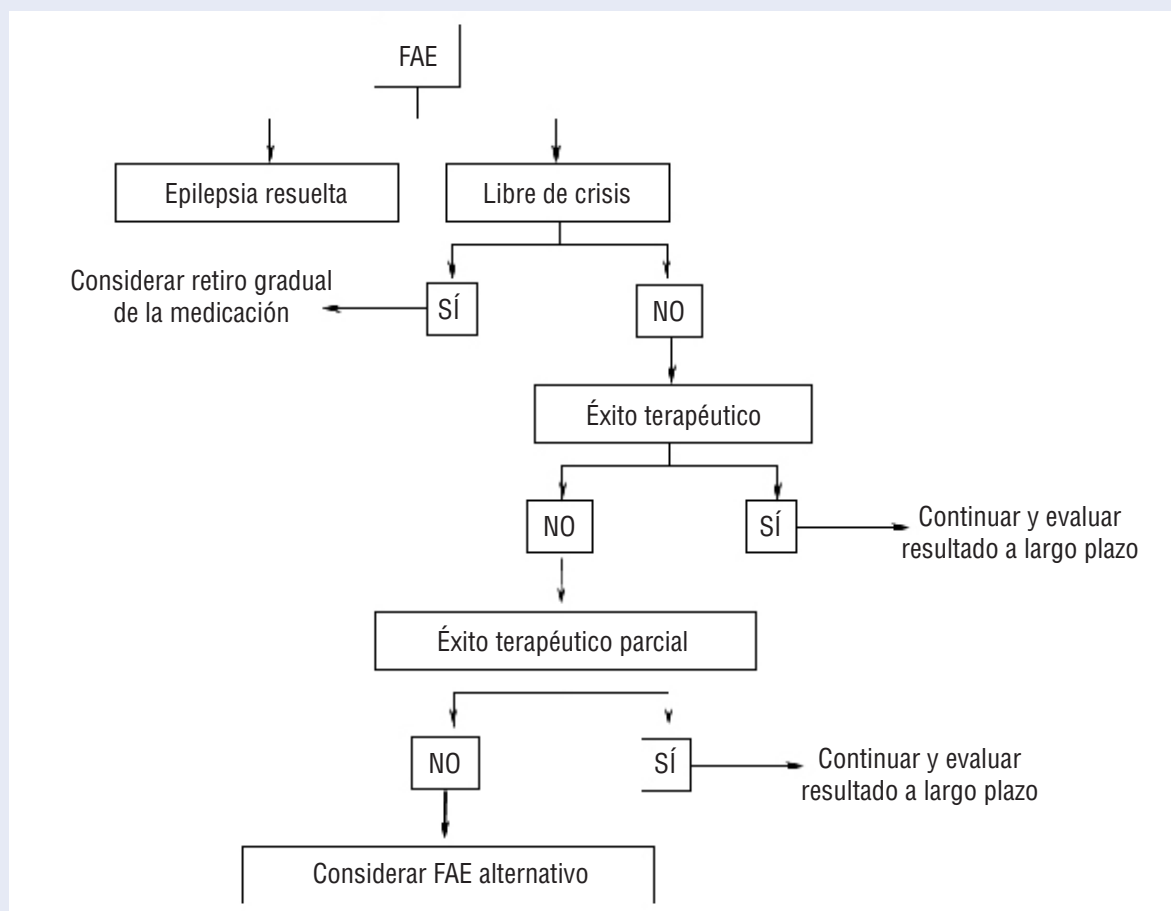


Figura 1. Categorización del control de las crisis. FAE: fármaco antiepiléptico. Este esquema se repite con cada FAE o combinación de FAEs que se implemente en la terapia.

Epilepsia resuelta: animales libres de crisis durante al menos 1 año y medio, a los que se les retiró la medicación en forma gradual y no presentaron recidivas.

Libre de crisis: animales sin crisis epilépticas durante al menos 1 año y medio, a los que no se les ha retirado la medicación.

Éxito terapéutico: animales que presentan una crisis epiléptica cada más de 3 meses.

Éxito terapéutico parcial: animales que presentan una reducción relevante en la frecuencia de las crisis considerando la frecuencia previa al tratamiento (incluye la información sobre la incidencia de las crisis; por lo general, una reducción de al menos 50% o más define a un responsivo a los FAEs), una reducción en la severidad de las crisis, o una prevención de la frecuencia de los episodios de crisis seriadas y/o estado epiléptico.

En medicina humana no existen datos suficientes sobre el riesgo de recurrencia después de no haber presentado crisis epilépticas y no haber recibido medicación durante periodos de tiempo prolongados (Fisher *et al.* 2014). Algunos especialistas consideran que en un paciente que está libre de crisis por 5 años la epilepsia aún está presente, pero en remisión (Neligan *et al.* 2012). Las recidivas tardías son poco frecuentes después de 5 años (Lossius *et al.* 2008). Pasados 10 años sin medicación antiepiléptica es probable que el riesgo anual de crisis sea sumamente bajo (Chadwick *et al.* 1996). Los médicos deberán determinar caso por caso si la epilepsia se ha resuelto. El grupo de trabajo ILAE optó por definir la epilepsia como *resuelta en aquellos sujetos que presentan un síndrome epiléptico dependiente de la edad y han superado la edad correspondiente, y en los que se han mantenido sin crisis durante los últimos 10 años sin tomar medicación antiepiléptica desde hace al menos 5 años* (Fisher *et al.* 2014). En Medicina Veterinaria, de acuerdo a la experiencia del autor, existen casos de epilepsias idiopáticas resueltas, en los que se ha ido retirando gradualmente la medicación hasta suspenderla (25% de la dosis cada 2 meses) después de un período libre de crisis de 24 meses, y no ha habido recidivas después de un seguimiento de otros 24 meses (datos no publicados). Se han comunicado conclusiones similares en un estudio realizado en Labrador Retriever, en el que el 24% de los individuos presentó remisión de los signos clínicos después de 2 años de seguimiento (Berendt *et al.* 2002). En otro estudio sobre 30 gatos con trastornos epilépticos, luego del tratamiento 7 de

ellos no tuvieron más convulsiones (Quesnel *et al.* 1997). La consideración del tiempo (2 años) es totalmente arbitraria, y está sujeta a reformulación de acuerdo a futuras evidencias, aunque al igual que otros autores, la considero adecuada de acuerdo al tiempo de vida de los perros y gatos (Berendt *et al.* 2002). De este modo, los animales libres de crisis a los que se les retiró la medicación se incluirían en la categoría de epilepsia resuelta (ver fig. 1). Decir que la epilepsia está resuelta implica que el individuo afectado ya no presenta epilepsia, aunque no hay ninguna garantía de que la enfermedad no vuelva a aparecer (Fisher *et al.* 2014).

Los perros que logran una reducción de la frecuencia de crisis considerada relevante (una crisis cada más de 3 meses) se incluirían en la categoría de éxito terapéutico. Los animales restantes en los que se logra el éxito terapéutico parcial conformarían la categoría de éxito terapéutico parcial (fig. 1).

Ensayos terapéuticos

Es imprescindible promover el desarrollo de trabajos de investigación regionales acerca de la efectividad de los FAEs disponibles en cada entorno, tanto en la evaluación como monoterapia de primera línea, como en adyuvantes en terapia adicional. A menudo, por razones éticas la única opción de elección para un ensayo en pacientes con una epilepsia de inicio reciente son los ensayos con control activo (Faught 2012), o los estudios pilotos no controlados de eficacia, en los que cada paciente sirve como su propio control y la frecuencia de crisis durante el período de intervención se compara con el período de referencia antes

del tratamiento (Potschka *et al.* 2015). Los estudios controlados aleatorizados con inclusión de un grupo control proveen altos niveles de evidencia y son preferibles a los estudios pilotos no controlados de eficacia los FAEs. Aun así, estos últimos permiten establecer conclusiones preliminares sobre la potencial eficacia del fármaco en investigación, y pueden proveer datos estadísticos que sirvan de base para el cálculo del tamaño muestral necesario para llevar a cabo estudios clínicos controlados con una adecuada potencia estadística. En medicina veterinaria sería deseable discriminar de forma objetiva la respuesta al tratamiento con diferentes FAEs en distintas formas de epilepsia (focal vs generalizada), en base a evidencia científica obtenida sobre la semiología de las crisis y los hallazgos obtenidos en las pruebas de diagnóstico (EEG, IRM, LCR).

Hay muy poca información disponible en Sudamérica en relación a ensayos terapéuticos. Un estudio comparó la eficacia del gabapentin y el FB en perros con epilepsia idiopática como monoterapia de primera línea (Avilez-García *et al.* 2015). Otro estudio piloto abierto no controlado evaluó la eficacia de la ivermectina como adyuvante en el tratamiento de la epilepsia idiopática canina farmacorresistente (Pellegrino 2021). Aunque posiblemente exista, no hemos podido encontrar mucha más bibliografía referente a estos temas. Es muy importante que los veterinarios latinoamericanos que se especializan en neurología publiquen los resultados de sus experiencias, y deben arbitrarse los medios para promover esta conducta. Por otra parte, sería deseable que los veterinarios capaces de producir y

difundir conocimientos con buena evidencia científica establezcan algún tipo de relación cooperativa con aquellos colegas que, con las limitaciones que el entorno les confiere, realizan observaciones (publicadas o inéditas) que no trascienden debido al idioma en que están escritas. De este modo se lograría una propuesta de consenso aplicable en todos los lugares del mundo, porque sería capaz de considerar las debilidades y fortalezas de cada entorno.

AGRADECIMIENTOS

A los Dres. Bruno Benetti Junta Torres y Christian Gómez Alvarez, por sus sugerencias, que contribuyeron a mejorar el trabajo.

Bibliografía

- Avilez-García E. Evaluación clínica de la gabapentina como monoterapia en perros con epilepsia idiopática. 2015. Tesis para obtener el grado de Maestra en Ciencias Agropecuarias y Recursos Naturales. Universidad Autónoma del Estado de México.
- Bhatti et al. 2015. BMC Vet Res;11:176 DOI 10.1186/s12917-015-0464-z
- Berg AT, Shinnar S. 1991. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology*; 41:965–972.
- Berendt M, Gredal H, Pedersen LG, et al. 2002. A Cross-sectional study of epilepsy in Danish Labrador Retrievers: Prevalence and selected risk factors. *J Vet Int Med*; 16: 262-268
- Chadwick D, Taylor J, Johnson T. 1996. Outcomes after seizure recurrence in people with well-controlled epilepsy and the factors that influence it. The MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Group. *Epilepsia*;37:1043–1050.
- Chang Y, Mellor DJ, Anderson TJ. 2006. Idiopathic epilepsy in dogs: owners' perspectives on management with phenobarbitone and/or potassium bromide. *J Small Anim Pract*;47(10):574–81.
- Charalambous M, Brodbelt D, Volk HA. 2014. Treatment in canine epilepsy—a systematic review. *BMC Vet Res*;10:257.
- Charalambous M, Brodbelt D, Volk HA. 2016. The evidence behind the treatment of canine idiopathic epilepsy. *Veterinary evidence on line*. Vol1, Issue 1; <http://dx.doi.org/10.18849/ve.v1i1.9>
- De Risio L, Freeman J, Shea A. 2014. Proceedings of the 27th Symposium of the European College of Veterinary Neurology, Madrid, 18-20 September, and *Journal of Veterinary Internal Medicine 2015*; Prevalence and clinical characteristics of idiopathic epilepsy in the Italian Spinone in the UK.
- De Risio L. 2014. Chapter 12-20. In: De Risio L, Platt S, editors. *Canine and feline epilepsy. Diagnosis and Management*. p. 347–475.
- Faught E. Antiepileptic drug trials: the view from the clinic. *Epileptic Disord*. 2012;14(2):114–23
- Fisher RS, Leppik I. 2008. Debate: When does a seizure imply epilepsy? *Epilepsia*;49(Suppl 9):7–12.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. 2014. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*; 55(4):475–482, 2014
- Foster ES, Carrillo JM, Patnaik AK. 1988. Clinical signs of tumors affecting the rostral cerebrum in 43 dogs. *J Vet Intern Med*; 2:71-74.
- Hart YM, Sander JW, Johnson AL, et al. 1990. National General Practice Study of Epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet*;336:1271–1274.
- Hauser WA, Rich SS, Lee JR, et al. 1998. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med*;338:429–434.
- Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, et al. 2009. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia*;50:1102–1108.
- Hülsmeier V, Zimmermann R, Brauer C, Sauter-Louis C, Fischer A. 2010. Epilepsy in Border Collies: Clinical manifestation, outcome, and mode of inheritance. *J Vet Intern Med*;24:171-8.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. 2010. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*;51(6):1069–77.
- Lossius MI, Hessen E, Mowinkel P, et al. 2008. Consequences of antiepileptic drug withdrawal: a randomized, double-blind study (Akershus Study). *Epilepsia*;49:455–463.
- Neligan A, Hauser WA, Sander JW. 2012. The epidemiology of the epilepsies. *Handb Clin Neurol*;107:113–133.
- Packer RM, Shihab NK, Torres BB, Volk HA. 2014. Clinical risk factors associated with anti-epileptic drug responsiveness in canine epilepsy. *PLoS One*;25:9.
- Pakozdy A, Halasz P, Klang A. 2014. Epilepsy in Cats: Theory

- and Practice. *J Vet Intern Med*;28:255–263
- Pellegrino F, Pacheco E, Vazzoler ML. 2011a. Características clínicas y respuesta al tratamiento de perros con epilepsia idiopática: 326 casos. *Revista Argentina de Neurología Veterinaria*; (2)1:129-144.
 - Pellegrino F, Pacheco E, Vazzoler ML. 2011b. Caracterización de los trastornos neurológicos en los perros: 1652 casos (marzo 2008-junio 2010). Parte I. *Revista Argentina de Neurología Veterinaria*; (2)1:78-96
 - Pellegrino F, Nucera C, Blanco C. 2021. Efecto de la administración oral de ivermectina como adyuvante en el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente en perros. *Revista Hospitales Veterinarios*; volumen 1 N°
 - Potschka et al. 2015. *BMC Veterinary Research*;11:177 DOI 10.1186/s12917-015-0465-y
 - Quesnel DA, Parent JM, McDonnell W. 1997. Clinical management and outcome of cats with seizure disorders: 30 cases (1991-1993). *J Am Vet Med Assoc*;210:72-77
 - Quigg M. 2014. What can the EEG tell us? In: Miller JW, Goodkin HP, editors. *Neurology in Practice: Epilepsy*. Wiley Blackwell, UK; p. 45-54.
 - Rundfeldt C, Loscher W. 2014. The pharmacology of imepitoin: the first partial benzodiazepine receptor agonist developed for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs*;28(1):29–43.
 - Tipold A, Keefe TJ, Loscher W, Rundfeldt C, de Vries F. 2015. Clinical efficacy and safety of imepitoin in comparison with phenobarbital for the control of idiopathic epilepsy in dogs. *J Vet Pharmacol Ther*;38(2):160–8.
 - Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, et al. 1990. Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Pediatrics*;85:1076–1085.
 - Stroink H, Brouwer OF, Arts WF, et al. 1998. The first unprovoked, untreated seizure in childhood: a hospital based study of the accuracy of the diagnosis, rate of recurrence, and long term outcome after recurrence. *Dutch study of epilepsy in childhood. J Neurol Neurosurg Psychiatry*;64:595–600.
 - Utsugi S, Saito M, Sato T, Kunimi M. 2019. Relationship between interictal epileptiform discharges under medetomidine sedation and clinical seizures in canine idiopathic epilepsy. *Vet Rec*; doi:10.1136/vetrec-2018-104947
 - Weissl J, Hülsmeier V, Brauer C, Tipold A, Koskinen LL, Kyöstiä K, et al. 2012. Disease progression and treatment response of idiopathic epilepsy in Australian Shepherd dogs. *J Vet Intern Med*;26:116–25.

INSTRUCCIONES PARA AUTORES/AS

La **Revista Argentina de Neurología Veterinaria** es una revista científica con evaluación por pares, que publica artículos de investigación originales e inéditos dentro de la materia de Neurología Veterinaria y sus derivaciones médicas y quirúrgicas. Además, publica revisiones de temas científicos, experimentales, clínicos o tecnológicos relevantes y de actualidad, a invitación del Comité Editorial.

Envío y aceptación de publicación de los manuscritos

El envío electrónico de artículos que se deseen publicar se hará a la siguiente dirección de correo electrónico: neurovet@neurovetargentina.com.ar. Junto al manuscrito, se enviará por correo ordinario una copia firmada de la "licencia de exclusividad" que permitirá a la Revista de Neurología Veterinaria publicar el artículo en caso de aceptación. En ella se declara que el manuscrito es original y no se ha remitido a otra revista ni ha sido publicado con antelación, y se especifica la/s persona/s a quien/es pertenece/n los derechos de autor del artículo.

Tras la evaluación, el editor responsable se pondrá en contacto con el correo electrónico de correspondencia para comunicarle la decisión del Comité Editorial sobre la publicación del trabajo, en función de los comentarios de los evaluadores, y en su caso le hará llegar los informes elaborados por los mismos. Los trabajos que vayan a ser publicados y precisen revisión, dispondrán de un plazo razonable antes de volver a enviar la versión corregida a la revista empleando el mismo sistema. Una vez que el Comité Editorial reciba y evalúe la adecuación de los cambios realizados, se pondrá en contacto con el autor de correspondencia para comunicarle la decisión final de publicación del artículo.

Como parte del proceso de envío, se requiere a los autores que sus artículos cumplan con los siguientes requisitos, y que acepten la devolución del material remitido cuando éste no cumpla con tales indicaciones.

Requisitos de los manuscritos

Idioma y longitud

Los artículos tendrán una extensión máxima de 25 páginas o 10.000 palabras y se redactarán en castellano, con un estilo conciso e impersonal. El resumen deberá tener una extensión máxima de 350 palabras.

Formato

Los artículos irán estructurados en los siguientes apartados: título, título abreviado, autor(es), resumen según la norma descrita anteriormente, palabras clave (máximo de seis), introducción, materiales y método, resultados, discusión, agradecimientos, bibliografía, tablas y figuras. Se podrán incluir pies de página, que irán redactados en la página correspondiente e irán numerados consecutivamente.

El artículo se presentará escrito a doble espacio, con las páginas numeradas al igual que las filas que irán numeradas independientemente en cada página. En la primera página se incluirá el título en mayúsculas, el título abreviado, los autores, y el nombre, teléfono, fax y correo electrónico del autor de referencia.

Unidades, nomenclatura y abreviaturas

Las unidades de medida se ajustarán al Sistema Internacional (SI), a excepción de casos en los que otra unidad sea internacionalmente utilizada de forma común. Los nombres científicos de microorganismos y de especies zoológicas o botánicas deberán estar actualizados y escritos en cursiva, y siempre que aparezcan en el título y/o resumen habrá que incluirlos junto a su nombre común. En el resto del manuscrito, el nombre científico se incluirá la primera vez que se cite.

Las abreviaturas de términos biológicos, químicos o de cualquier otro ámbito científico sólo serán empleadas cuando sean internacionalmente reconocidas. El empleo de abreviaturas presupone la incorporación entre paréntesis del término al que sustituyen, la primera vez que se utilicen.

Tablas y figuras

Se empleará la palabra **tabla** para referirse a tablas y cuadros que se relacionarán en el texto como tablas. Se compondrán sin líneas verticales y estarán numerados arábigamente. Toda tabla llevará un breve texto, tan explicativo como sea posible, evitando, no obstante, redundancias con el texto.

Figuras, ilustraciones y gráficos. Se mencionarán en el texto como *Figuras*, llevando numeración arábica. Se podrán utilizar fotografías, diapositivas, o archivos en soporte informático para imágenes. Se admitirán imágenes tanto en blanco y negro como en color cuando sea estrictamente necesario para la correcta visualización de detalles concretos. La revista correrá con los gastos de las imágenes en color.

Cada figura y tabla irá en una página independiente junto a su leyenda, al final del artículo.

Citas bibliográficas

Las referencias a las diversas fuentes y citas utilizadas en el texto se harán de las siguientes maneras: (Dewey 2008), (Tyler 1990a; Bunch 2000), Olby (en prensa); para dos autores (Dickinson y LeCouteur 2004); para tres autores o más: (Beleranian et al. 2007).

Las formas de mencionar autores sin fechas concretas serán (com.pers. = comunicación personal), (fide Salazar = dando crédito a Salazar), etc.

Las citas en la Bibliografía incluirán solamente las obras escritas o en prensa citadas en el texto, relacionadas alfabéticamente según el apellido del primer autor. Las citas de un mismo autor se ordenarán cronológicamente, y las de un mismo año se distinguirán mediante letras (1985 a, 1985 b, etc.).

Ejemplos:

a. Artículos en revistas:

Olby N., Blot S., Thibaud J.L., Phillips J., O'Brien D.P., Burr J., Berg J., Brown T., Breen M., 2004. Cerebellar cortical degeneration in adult American Staffordshire Terriers. *J. Vet. Int. Med.* 18:201-208.

Las abreviaturas de las publicaciones periódicas deberán ajustarse a las normas internacionales. Un listado amplio de abreviaturas se encuentra en el "Serial Sources for the Biosis Data Base" del Biological Abstracts.

b. Artículos de contribución en libros:

Dewey C.W., Fletcher D.J. 2008. Head Trauma Management, En: Dewey C.R. (ed.), *A practical guide to canine and feline neurology* (2nd ed.), pp 221-236. Wiley-Blackwell, Singapur. 706 pp.

c. Libros, tesis y otras publicaciones periódicas:

Dewey C.R. 2008. *A practical guide to canine and feline neurology* (2nd ed.). Wiley-Blackwell, Singapur. 706 pp.

Pellegrino F.C. 2003. Estandarización de los patrones electroencefalográficos de los caninos. Tesis doctoral. Universidad de Buenos Aires.

Schermerhorn T., Center S.A., Rowland P.J. et al. 1993. Characterization of inherited portovascular dysplasia in Cairn terriers. *Proceedings of the 11th American College of Veterinary Internal Medicine Forum*, Washington DC, p 949.

Empleo de animales de experimentación y otros estudios in vivo

En los trabajos en los que se utilicen animales experimentales se deberá adjuntar su origen, raza, condiciones de manejo, estado sanitario y, en caso necesario, la aprobación para la realización de la experiencia del "Comité de Ética y Bienestar Animal" u organismo equivalente de la Institución donde se haya realizado la experiencia, que garantice que el trabajo se ha realizado de acuerdo a la legislación vigente.

Pruebas de imprenta

El autor de referencia de cada trabajo recibirá antes de la publicación de su artículo, una prueba de imprenta paginada para su supervisión y aprobación definitiva. El plazo de devolución de la misma será inferior a 2 semanas desde su recepción. Con el objeto de evitar retrasos en la publicación, no se permitirá en esta fase la introducción de modificaciones importantes a la versión del manuscrito aceptada por el Comité Editorial.

Declaración de privacidad

Los nombres y direcciones de correo incluidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines declarados por ella y no estarán disponibles para ningún otro propósito u otra persona.