

Universidad Nacional de Río Negro

Sede Alto Valle y Valle Medio

Medicina Veterinaria



Éxito en el tratamiento del paciente canino epiléptico

Informe final de grado para la obtención del título de Médico Veterinario

Autora: Moyano, Camila Rocío

Tutor: M. V. Álvarez, Marcelo Aníbal

Año 2023

Agradecimientos

A mi papá y Erika por no soltarme la mano nunca, guiarme y acompañarme en cada paso que fui dando.

A mi mamá y Alberto por acompañarme a la distancia, pendientes siempre de como estaba.

A mis hermanos, a quienes amo profundamente.

A mi familia en general, tíos, primos, abuela, siempre pendientes y con palabras de apoyo.

A mis amigas que estuvieron para escucharme cada vez que las necesite.

A mis facuamigas, esas que fui conociendo a lo largo de la carrera, con quienes compartí muchos momentos de alegrías y otros no tan alegres, quienes hicieron que el camino fuera mas sencillo.

A mi compañera de OPP, Shaide, juntas transitamos la última etapa y pudimos cuidarnos en cada paso final.

A mis compañeras de hockey, amigas del deporte, quienes en cada entrenamiento estaban pendientes y con quienes siempre pude contar.

A mi compañero Francisco, quien me escucho, me contuvo y me dio el empujón necesario para seguir cuando lo necesite.

A Pamela por abrirme las puertas de su veterinaria y me dejo conocer un poco mas sobre esta hermosa profesión.

A Marcelo por aceptar ser mi tutor y acompañarme en este proceso.

A esos docentes que me transmitieron parte de su pasión por la medicina veterinaria.

A todo el personal del HEMEVE que hacen que las practicas sean mucho mas sencillas, siempre dispuestos a enseñar y ayudar.

¡MUCHAS GRACIAS!

Dedicatoria

A mi hermano Lucas, quien sé que hoy estaría muy orgulloso

A mi tía Mariela, siempre pendiente con un mensaje de amor

A mi tío Pablo, de quien aprendí a luchar por lo que creo

Donde estén... ¡¡¡Gracias!!!

Índice

INTRODUCCIÓN.....	5
DESARROLLO.....	5
Definición.....	5
Clasificación y signología.....	6
Patogenia.....	10
Diagnóstico.....	11
Tratamiento.....	14
Fenobarbital.....	17
Bromuro de potasio.....	19
Levetiracetam.....	21
Otros fármacos.....	22
Dieta.....	26
Cannabis.....	29
Estimulación vagal.....	32
Suspensión del tratamiento.....	32
CONCLUSIONES.....	32
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	34

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1: clasificación de las convulsiones VITAMIN D	8
Tabla 2: Trastornos paroxísticos que se pueden confundir con convulsiones epilépticas.	12
Tabla 3: Posibles tratamientos de la epilepsia en caninos	17
Tabla 4: resumen de los fármacos antiepilépticos	26
Ilustración 1: categorización del control de las crisis	15
Ilustración 2: comparación de los índices comportamentales para factores comportamentales entre una dieta placebo y una dieta de TCM.	28

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es uno de los desórdenes neurológicos más frecuente en los caninos. Esta ocurre por la presencia de actividad eléctrica excesiva, repetida e hipersincrónica en las neuronas del cerebro. Según la ILAE (Liga Internacional contra la Epilepsia) podemos clasificar a la Epilepsia en 3 categorías:

1. Genética: dentro de las cuales el signo primario son las convulsiones que provienen de un defecto genético.
2. Estructural y metabólica: en donde las convulsiones son producto de otra afección como puede ser una infección o diabetes.
3. De causa desconocida: en este caso no podemos distinguir el origen de las crisis.

Su diagnóstico en medicina veterinaria es todo un desafío representado por la difícil accesibilidad a las técnicas diagnósticas como el electroencefalograma o la resonancia magnética, así como también el costo económico y operativo de las mismas.

En cuanto al tratamiento, si bien el Fenobarbital es el fármaco de elección por excelencia y ha demostrado ser efectivo en el control de las crisis con leves efectos adversos, aproximadamente un 25% de casos no responden a este tratamiento y debemos saber cómo proseguir. Por lo tanto, la finalidad de este trabajo es realizar una breve reseña bibliográfica sobre los tratamientos existentes para la epilepsia en los caninos, describiendo no solo el aspecto farmacológico del mismo, sino también, presentando información relevante sobre terapéuticas complementarias.

DESARROLLO

Definición

Dentro de las enfermedades neurológicas crónicas que presentan los animales de compañía, una de las más comunes es la epilepsia. En la población canina se estima que aproximadamente el 0.6% de ellos presentan epilepsia. Esta patología no solo modifica la calidad de vida del paciente, sino que también lo hace en los tutores que deben adaptarse a la nueva realidad de su animal de compañía (Volk, 2017).

Según Martínez (2016), debemos tener presente que cuando hablamos de epilepsia no estamos hablando de una enfermedad específica, sino que es un signo clínico que puede estar causado por diferentes etiologías.

Al día de hoy todavía no tenemos una unificación de criterios aceptada universalmente en epileptología veterinaria, lo que es un problema a la hora de poder armar estadísticas y poder comparar estudios. Por esta razón, en medicina veterinaria se aceptan las definiciones y consensos de la Liga Internacional contra la Epilepsia (Pellegrino, 2015).

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) trabaja para lograr unificar los conceptos y definiciones con respecto a la epilepsia, si bien el trabajo es en humanos, es posible extrapolar las definiciones para la medicina veterinaria. Este organismo, en el año 2005, definió a la crisis epiléptica como la ocurrencia transitoria de signos clínicos debido a una actividad eléctrica anormal excesiva o sincrónica en el cerebro, y a la epilepsia como un trastorno cerebral caracterizado por una predisposición duradera a generar crisis epilépticas. Berendt et al. (2017) dicen que la duración de las crisis epilépticas es breve y que se presentan de manera episódica, siendo que en promedio duran no más de 3 minutos.

Clasificación y signología

El Grupo de Trabajo Internacional de Epilepsia Veterinaria (IVETF) indica que podemos clasificar la epilepsia en base a 2 elementos, el etiológico y el tipo de crisis. Con base en su etiología la epilepsia puede clasificarse en idiopática o estructural. La idiopática tiene 3 subclasificaciones: a) genética, cuando podemos identificar al gen causal o tenemos antecedentes genéticos comprobables; b) presunta epilepsia genética, hay una influencia genética que se apoya en la raza del animal y/o en la presencia de más caninos con epilepsia en la familia; c) de causa desconocida, en estos casos no podemos determinar la causa exacta, pero podemos descartar la epilepsia estructural. Por otro lado, la epilepsia estructural se presenta por patologías cerebrales intracraneanas, como traumatismos, neoplasias, procesos inflamatorios, entre otros, que pueden ser confirmados mediante diferentes pruebas diagnósticas (análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR), imágenes, pruebas de ADN o por la realización de necropsias) (Berendt et al., 2017).

Dentro de las epilepsias genéticas podemos encontrar 2 tipos, las mioclónicas progresivas y la epilepsia genética asociada a la raza (epilepsia juvenil familiar benigna o BFJE), en esta última la raza es Lagotto romagnolo. En la epilepsia mioclónicas progresivas, se han

descubierto varios genes causales, mientras que en la BFJE solo se conoce uno. Aunque se realizan estudios genéticos en los pacientes con epilepsia idiopática, en la mayoría no se logra descubrir una coincidencia con los genes descubiertos hasta el momento (Pellegrino, 2015). Las razas con mayor prevalencia de epilepsia son: Beagle, Border Collie, Lagotto Romagnolo, Cavalier King Charles, Labrador Retriever, Schnauzer, Irish Wolfhound, Setter Irlandais, San Bernardo, Husky Siberiano, Golden Retriever, Caniche, Teckel, Pastor Alemán, Pastor Australiano, Spitz, Pastor Belga y Cocker (Moliner Morón, 2017).

Para la clasificación etiológica, también se puede utilizar el acrónimo VITAMIN D, donde cada letra representa una categoría etiológica (Raurell, 2010).

Categorías	Etiología	Enfermedades
Vasculares	Infartos espontáneos o hemorragias	Encefalopatía isquémica felina
Infeciosas	Víricas	Moquillo, rabia, PIF, ViLEF
	Bacterianas	Todas
	Micóticas	Criptococcosis
	Protozoarias	Toxoplasmosis
	Rickettsiosis	Ehrlichiosis
Inflamatorias		Meningoencefalitis granulomatosa, Polioencefalomielitis felina
Toxicas	Metales pesados	Plomo
	Insecticidas	Organofosforados; carbamatos, organoclorados
	Pesticidas	Metaldehído, estricnina, crimidina
	Otros	Etilenglicol, metronidazol, cafeína, teobromina, plantas

Traumatismos	Agudos	
	Crónicos	
Anomalías congénitas		Hidrocefalias, lissencefalias, porencefalias
Metabólicas	Hipoglucemia	Infestación parasitaria y dieta inadecuada (cachorros), predisposición de raza, insulinomas, hipoadrenocorticismo, hipopituitarismo, pancreatitis aguda, sepsis
	Hipocalcemia	Lactación, hipoparatiroidismo, pancreatitis aguda
	Hipercalcemia	Hipoadrenocorticismo, corticosteroides
	Hipoxia	Anemia, enfermedades pulmonares y cardíacas
	Hiperlipoproteinemia	
	Hipertermia	
	Enfermedades renales	Encefalopatía urémica
	Enfermedades hepáticas	Encefalopatía hepática, shunt portosistémico y microdisplasia vascular
	Idiopáticas	Genéticas
Desconocidas		
Nutricionales		Deficiencia de tiamina, alergias alimentarias
Neoplasias	Tumores primarios y metastásicos	
Degenerativas	Enfermedades de almacenamiento lisosomal	Lípidos, glicoproteínas

Tabla 1: clasificación de las convulsiones VITAMIN D. Extraído de: convulsiones y estado epiléptico, Raurell, 2010

Berendt et al. (2017) y Rojas Díaz y Benítez Patarroyo (2023), clasifican semiológicamente a las crisis en crisis focales, generalizadas y focales con generalización. En las crisis epilépticas focales solo se ven afectadas un grupo de neuronas localizadas o una red neuronal de un hemisferio cerebral. A su vez, las crisis focales pueden presentarse de forma motora (siendo un fenómeno motor episódico focal, como espasmos faciales o movimientos repetidos de una extremidad), autonómicas (con componentes parasimpáticos y epigástricos, como pueden ser pupilas dilatadas, hipersalivación o incluso vómitos) o conductuales (que se caracterizan por ser una actividad crítica focal, en la que el animal puede cambiar su conducta, por ejemplo, puede manifestar ansiedad, inquietud, temor, apego excesivo).

Las crisis epilépticas generalizadas, por el contrario, presentan un compromiso bilateral del cerebro, es decir, se ven afectados ambos hemisferios cerebrales. En este tipo de crisis el animal pierde la conciencia en lo que dura la crisis. Tienen diferentes formas de presentación, tónico-clónicas, tónicas, clónicas o mioclónicas. Las mioclónicas son representadas por sacudidas rítmicas que afectan a todo el cuerpo. A excepción de las mioclónicas, este tipo de crisis puede verse acompañado de micción, defecación o vómitos de manera involuntaria. Dentro de las crisis epilépticas generalizadas podemos encontrar una presentación no convulsiva, que se denomina atónica. Estas se manifiestan como la pérdida súbita del tono muscular general, provocando el colapso del mismo, son conocidas como drop attack (Berendt et al., 2017; Rojas Díaz y Benítez Patarroyo, 2023).

Puede ocurrir que una crisis comience como focal, pero evolucione a la forma generalizada, esto ocurre cuando la actividad eléctrica excesiva que comenzó en un hemisferio cerebral se propaga hacia el otro, viéndose ambos comprometidos. En esta situación, la crisis puede comenzar con cualquiera de la signología focal ya descrita y en la forma generalizada presentar como tónica, clónica o tónico-clónica, siendo este el momento en el que pierde la conciencia.

Las crisis epilépticas se pueden dividir en diferentes fases:

- a) Pródromo: esta no se encuentra presente en todos los animales, pero su presencia puede ayudar a los tutores a identificar una crisis venidera. Los signos que se presentan en esta son intranquilidad, exceso de apego, irritabilidad, ansiedad. La forma para diferenciar estos signos de los de una crisis epiléptica focal es la duración, en el caso de las crisis estos son de breve duración, pudiendo durar

algunos pocos minutos, mientras que en el pródromo son prolongados (Berendt et al., 2017).

- b) Aura: momento en el que comienza el ataque epiléptico sin manifestarse ningún signo clínico externo, este puede presentarse segundos antes u horas previas. Esta fase no suele ser detectada por los tutores.
- c) Ictus: es la actividad crítica, la signología va a variar de acuerdo al tipo de crisis ocurrente. La duración de esta fase es de varios segundos a minutos.
- d) Fase posictal: es el momento en el que se restablece la función cerebral normal. La duración va a variar, pudiendo ser muy corta o llegar a durar horas, se describieron casos en los que pudo durar días. En este momento el paciente se encuentra desorientado, cansado, puede haber problemas conductuales y ataxia.

Si bien no está del todo estudiado en los caninos, se puede observar como en los caninos epilépticos ocurren cambios neuroconductuales como la ansiedad y un comportamiento similar al trastorno de déficits de atención con hiperactividad. El estudio realizado por Packer et al. en el año 2018 demostró que los pacientes con epilepsia idiopática tienen un riesgo significativamente mayor de padecer disfunción cognitiva canina (CCD), la cual trae como consecuencias problemas del sueño, déficits en el aprendizaje, pérdida de memoria y cambios en el comportamiento social.

Patogenia

González (2014) define como convulsión a una alteración repentina de la función del Sistema Nervioso Central (SNC), producida por la descarga paroxística, que tiene origen en el desbalance entre los mecanismos excitatorios e inhibitorios del cerebro.

El encéfalo presenta un umbral de excitabilidad o umbral epiléptico que va a estar determinado por la genética pero que a su vez estará modulado por los estímulos ambientales. El umbral se mantiene por el equilibrio de los neurotransmisores excitadores o glutamatérgicos y los inhibidores o GABAérgicos. Cuando estos neurotransmisores no están en equilibrio, ocurre la excitación excesiva o inhibición reducida, que da como resultado los ataques epilépticos (De caro Martins et al., 2013). Para que ocurra la convulsión no solo debe verse afectada la excitabilidad neuronal, sino que debe presentarse una sincronización de cierta población neuronal (González, 2014)

Cuando la alteración no implica a un gran número de neuronas y permanece sin difundir a otras áreas, ocurre una sucesión de descargas periódicas en espiga, que solo son

evidenciables en un EEG. Si el número de neuronas que se descargan es mayor que la influencia inhibitoria va a ocurrir lo que se conoce como foco epiléptico, este se verá en el EEG. Para que ocurra manifestación clínica debe extenderse el foco a otras áreas cerebrales (Raurell, 2010).

La neurología humana describe hace mucho tiempo el deterioro cognitivo que ocurre en los pacientes epilépticos teniendo en cuenta la gravedad, el inicio y el avance de la patología. Si comparamos el deterioro cognitivo que ocurre entre la epilepsia idiopática y la epilepsia sintomática veremos que en esta última ocurre un mayor deterioro que en la primera, aunque esto no nos está diciendo que en la epilepsia idiopática no ocurra (Packer et al. 2018).

Para poder entender los mecanismos de acción de los fármacos utilizados para el tratamiento de la epilepsia y las convulsiones debemos saber que neurotransmisores encargados de la comunicación interneuronal son excitatorios y cuales son inhibitorios. Dentro de los primeros tenemos al glutamato, la acetilcolina y la serotonina, y dentro del segundo al ácido gammaaminobutírico (GABA) o glicina. Los estudios en el líquido cefalorraquídeo (LCR) demuestran que en pacientes epilépticos se encuentran niveles elevados de glutamato y disminuidos de GABA sin tener relación el tiempo que transcurra entre la toma de muestra y la última crisis (Raurell, 2010).

Diagnóstico

Al momento de realizar el diagnóstico, debemos completar la anamnesis de la manera más precisa para poder determinar si el episodio paroxístico es realmente una crisis convulsiva. A su vez, nos servirá para poder determinar qué tipo de crisis está afectando al paciente y la frecuencia con la que están ocurriendo. Tenemos que indagar que tipo de signos previos y posteriores a la crisis observan los tutores. Dentro de la información que debemos recolectar están los antecedentes familiares, el esquema de vacunación, tipo de alimentación y si existe la posibilidad de la ocurrencia de traumatismo encefálico, consumo de algún agente tóxico, o incluso el contacto con infecciones (Couto, 2010, p.1040).

Sumada a la anamnesis, el examen general del animal es de mucha utilidad, durante este podemos determinar si hay presencia de signos posictales como ceguera, alteraciones de la conciencia o déficits posturales. Cuando este tipo de signología se mantiene luego del periodo posictal podemos sospechar de anomalías intracraneanas, se sugiere que la

exploración incluya revisión de ganglios linfáticos, glándulas mamarias o próstata ante la posibilidad de que haya una metástasis de un tumor primario en estos órganos. También se debe sumar la exploración en búsqueda de signos metabólicos como así también la realización de análisis de laboratorio para determinar hemograma completo (HC), perfil bioquímico y análisis de orina. Durante los signos neurológicos o luego de un ayuno de 12 horas debemos medir la glucosa (Couto, 2010, p. 1041).

A la hora de realizar los diagnósticos diferenciales del paciente debemos tener en cuenta los diferentes síntomas que pueden estar ocurriendo y que pueden asemejarse a una convulsión, pero que no lo son, entre ellas encontramos al síncope, la narcolepsia, enfermedad vestibular aguda, entre otras (González, 2014).

Síncope	Arritmias cardíacas Hipotensión
Debilidad episódica	Hipoglucemia Bajos niveles de cortisol sanguíneo Alteraciones electrolíticas
Miastenia gravis	
Ataques vestibulares agudos	
Trastornos del movimiento	Caídas episódicas Calambre del Scotty Balanceo de la cabeza Discinesias
Trastornos del sueño	Narcolepsia Cataplejía
Trastornos obsesivo compulsivo	

Tabla 2: Trastornos paroxísticos que se pueden confundir con convulsiones epilépticas. Fuente Medicina interna de pequeños animales, Couto C. & Nelson R. 2010, capítulo 67, p. 1037

Los síncope responden a la insuficiencia aguda en la circulación cerebral, o a una hipoglucemia, con pérdida de la conciencia e hipotonía muscular. En cambio, la narcolepsia presenta crisis similares al sueño, pudiendo o no acompañarse de catalepsia (pérdida repentina del tono muscular), en estos casos el animal no pierde la conciencia ni presenta síntomas del sistema nervioso autónomo como la salivación. En la enfermedad vestibular aguda tampoco hay pérdida de la conciencia, en esta el paciente se presenta

con desviación de la cabeza hacia el lado afectado, nistagmo rotatorio u horizontal, ataxia, va a caer al suelo y mostrarse confuso (Raurell, 2010).

Un signo diferencial que permite identificar a las convulsiones como tal, es el periodo posictal, es decir, el periodo que sucede a la crisis. Este puede presentarse durante solo segundos o incluso horas. El paciente puede mostrarse con signos de desorientación, caminar compulsivo, tambaleos, somnolencia, letargia, hambre, sed, ceguera, miedo e incluso ladridos (Fajardo Sarmiento, 2022; Goiz Márquez, 2008)

Pellegrino (2021) indica que el diagnóstico de la epilepsia es por exclusión, teniendo en cuenta la edad del paciente a inicio de las crisis, la ausencia de hallazgos en el examen físico y neurológico en el periodo interictal y la exclusión de los trastornos metabólicos, tóxicos u otros desordenes encefálicos estructurales.

La propuesta de consenso del IVETF en el año 2015 propuso un sistema de 3 niveles de confianza para el diagnóstico de la epilepsia. Para el nivel I encontramos que debe haber ocurrido al menos 2 crisis no provocadas con al menos 24 horas de diferencia; la edad de inicio de las crisis debe ir desde los 6 meses hasta los 6 años; no debe haber hallazgos en el examen físico y neurológico del periodo interictal y no debe haber anomalías significativas en los análisis de sangre y orina. Con los signos que recolectemos debemos siempre descartar los diagnósticos diferenciales, por lo que según sea nuestra sospecha será los exámenes complementarios que le solicitaremos a los tutores, por ejemplo, si se sospecha de encefalopatía hepática los análisis incluirán ácidos biliares pre y pos prandiales, amoníaco en ayuno y ecografía abdominal; trastornos tiroideos pueden sospecharse y para esto debemos solicitar la medición de T4 total, T4 libre y hormona estimulante de la tiroides; otro diagnóstico diferencial es un insulinoma, en cuyo caso mediremos fructosamina, curva de glucosa, relación glucosa/insulina (Pellegrino, 2021).

Para el nivel de confianza II se sumará la medición de ácidos biliares en ayuno y pos prandiales que no debe presentar alteraciones en los niveles normales, análisis del LCR y las imágenes por resonancia magnética; en estas dos últimas, en los pacientes con epilepsia se verán cambios en la señal intraparenquimatosa encefálica de la resonancia magnética y habrá alteraciones transitorias del LCR (Pellegrino, 2021).

En el nivel de confianza III se adicionará el electroencefalograma (EEG), en pacientes epilépticos se muestran las alteraciones similares a las apreciadas para la medicina humana (Pellegrino, 2021).

Debemos tener en cuenta que cuantos más niveles de confianza logremos completar más certero será el diagnóstico de la epilepsia.

Tratamiento

Para Bhatti et al. (2017) sin importar la cantidad de fármacos y terapias que tengamos a nuestra disposición, siempre se mantienen los mismos interrogantes en torno al tratamiento, ¿cuándo iniciar el tratamiento? ¿qué medicamento es el mejor para iniciar? ¿cuál antiepiléptico puede servir como adyuvante si el fármaco inicial no funciona? ¿Cuándo debemos considerar cambiar el fármaco?

Para poder llegar al éxito en el tratamiento debemos tener en cuenta estas preguntas, como así también la forma de vida y las posibilidades económicas del tutor, ya que de este último dependerá el paciente para poder llevar a cabo el tratamiento. Debemos ser claros con este a la hora de hablar sobre la patología que enfrenta su animal de compañía, ya que de nosotros depende que él comprenda que esta enfermedad es crónica y que el tratamiento, probablemente, sea de forma diaria por el resto de la vida del paciente.

Cuando nos planteamos los objetivos en los tratamientos de las enfermedades solemos buscar la remisión de la misma, este no será así en la epilepsia, debemos comprender que ese objetivo no suele alcanzarse. Por lo tanto, el objetivo de nuestro tratamiento será la disminución de las crisis en términos de frecuencia, duración, gravedad y cantidad total de crisis epilépticas en un periodo de tiempo, sin que se presenten efectos adversos, o que estos sean leves, es decir, que no afecten a la calidad de vida del paciente, ni la del tutor (Rodenas y Maeso, 2018).

La importancia de llegar al control de las crisis radica en las consecuencias neuronales de afrontas crisis recurrentes, entre estas podemos encontrar la inflamación neuronal, problemas en la barrera hematoencefálica, alteración en los receptores de los neurotransmisores y la pérdida de neuronas. En relación a las crisis podemos ver animales que fallecen por traumas o asfixia producto de las crisis (Potschka et al., 2017).

Cuando hablamos de éxito terapéutico parcial nos referimos a la reducción de la frecuencia y severidad de las crisis, previendo la aparición de crisis agrupadas. Obviamente, no podemos poner en números la cantidad de crisis aceptadas para esta categoría puesto que dependerá del número inicial de crisis. Estas consideraciones son importantes ya que alientan al tutor a seguir con el tratamiento. (Potschka et al., 2017; Espinosa Prette y Sturchio Piñeyro, 2022).

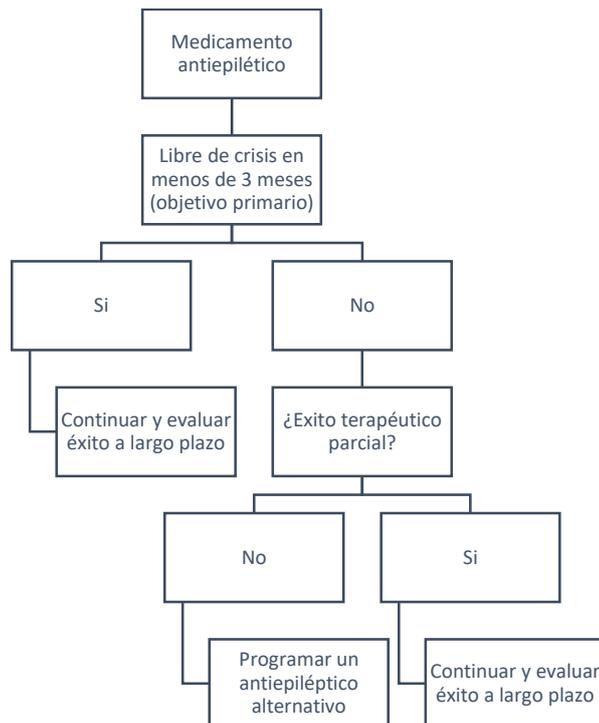


Ilustración 1: categorización del control de las crisis. Extraído y modificado de Resultados de las intervenciones terapéuticas en caninos y felinos con epilepsia, Potschka et al. (2017). Página 142

El momento de elección para el comienzo del tratamiento es clave, hay poca información en medicina veterinaria al respecto, pero podemos extrapolar las pautas utilizadas en medicina humana. Bhatti et al. (2017) nos proponen que individualicemos los planes de tratamiento a cada paciente, basándonos en su estado de salud general y teniendo en cuenta al tutor (sus limitaciones financieras, estilo de vida y comodidad). Para dar inicio al tratamiento podemos tener en cuenta ciertos criterios: la ocurrencia de 2 o más crisis en un periodo (periodo interictal) menor o igual a 6 meses; que se presente estado epiléptico o crisis agrupadas; que los signos posictales sean de gravedad como la ceguera, o que sean demasiado duraderos (más de 24 horas); la frecuencia o la duración de las crisis epilépticas va en aumento, o su severidad es la que aumenta en el transcurso de 3 periodos interictales.

Bhatti et al. (2017) expresan que, si bien no tenemos evidencia suficiente para poder pautar el inicio del tratamiento con fármacos basándonos en el tipo y frecuencia de crisis, podemos extrapolar los resultados dados en medicina humana para que nos sirvan de referencias. Cuando evaluamos el comenzar o no la terapia farmacológica debemos tener en cuenta no solo el estado de salud de nuestro paciente, sino también el estilo de vida y el estado económico de su tutor, puesto que este será el que se encargue de la compra y

administración de los fármacos antiepilépticos, y por lo tanto tendrá un rol fundamental en el éxito de la terapéutica.

No obstante, podemos tomar como criterios, un periodo interictal de 6 meses o más, que el paciente presente estado epiléptico o crisis agrupadas, que los signos posictales sean potencialmente graves o con una duración mayor a 24 horas, o incluso que dentro de 3 periodos interictales la duración de las crisis o su severidad aumente (Bhatthi et al., 2017; Espinosa Prette y Sturchio Piñeyro, 2022; Ródenas González y Maeso Ordás, 2018).

Hay evidencias que demuestran que ciertas razas están predispuestas a ser resistentes a los tratamientos farmacológicos, dentro de estas podemos encontrar al Border Collie, al Pastor australiano, al Pastor alemán, entre otras (Bhatti et al., 2017).

Una vez que determinamos que debemos comenzar con el régimen terapéutico, pasaremos a la elección del fármaco que consideremos más apropiado para el estado de salud del paciente. En este punto, debemos considerar si el canino presenta alguna enfermedad previa, en especial hepática, si se encuentra bajo algún tratamiento farmacológico previo para evitar las interacciones farmacológicas, etiología de las crisis y, por último, debemos considerar los aspectos que rodean al tutor, evaluando el estilo de vida del tutor para considerar con qué frecuencia puede administrar el o los fármacos al paciente y el costo económico que estos tendrán sobre él (Bhatti et al., 2017).

Habitualmente, el fármaco más utilizado es el fenobarbital, seguido por el bromuro de potasio. Ambos, son fármacos eficientes y cuyos efectos adversos no suelen ser graves o alterar la calidad de vida del animal. Sin embargo, actualmente existen nuevas opciones que ayudaran en los casos donde existe resistencia a estas dos drogas. También podemos considerar opciones no farmacológicas para acompañar al paciente. Sin importar cual sea la elección o la recomendación del médico veterinario, este último debe explicarle claramente los beneficios y las contras de cualquiera de las opciones.

Un grupo de trabajo de la ILAE en el año 2010 definió que la epilepsia farmacorresistente o refractaria se define como “la falla de dos fármacos antiepilépticos escogidos apropiadamente y bien tolerados, usados en monoterapia o en combinación, en dejar al paciente persistentemente libre de crisis” (pág. 276).

Hay estudios que demuestran que los cambios de comportamiento asociados a la epilepsia suelen ser mayores en los caninos que son farmacorresistentes en comparación con

aquellos que responden favorablemente a la terapia farmacológica. Dentro de estos cambios de comportamiento, la ansiedad es uno de los que se presenta con mayor frecuencia (Volk, 2019).

Posibles tratamientos de la epilepsia en los caninos

Farmacológicos:	<ul style="list-style-type: none">• Fenobarbital• Bromuro de potasio• Levetiracetam• Zonisamida• Gabapetina• Pregabalina• Topiramato• Felbamato
Tratamientos no farmacológicos:	<ul style="list-style-type: none">• Dieta basada en ácidos grasos de cadena media• Cannabidiol• Estimulación vagal

Tabla 3: Posibles tratamientos de la epilepsia en caninos. Fuente propia.

Fenobarbital

Es un derivado del ácido barbitúrico que funciona como sedante del SNC. Es un fármaco relativamente seguro, pudiendo reducir las crisis en un 60 a 93% cuando las concentraciones plasmáticas se encuentran dentro de los 25 a 35 mg/L. Según un ensayo aleatorizado se pudo comprobar que el fenobarbital elimino un 85% de las crisis en caninos, lo que representa más del 30% por sobre el bromuro de potasio (Bhatti et al., 2017; Gonzalez Olive, 2014).

La absorción del fenobarbital ocurre en las primeras 2 horas post administración, presentando una biodisponibilidad de casi el 90%. Casi el 50% del fármaco se une a proteínas plasmáticas en los caninos. No debe administrarse durante la preñez por la capacidad de atravesar la placenta y su efecto teratogénico (Bhatti et al., 2017; Targas Yacubian et al., 2014).

Aunque el mecanismo de acción no es del todo conocido, Rodenas y Maeso (2018) lo describen como la prolongación de la apertura de los canales de cloro en los receptores

del ácido gamma aminobutírico (GABA por sus siglas en ingles), teniendo efectos antiglutamato y disminuyendo el flujo de calcio en el interior de las neuronas.

Sufre de metabolismo hepático mediante las enzimas microsomales, siendo inductor de las enzimas citocromo P450, lo que lleva al aumento de la producción de especies reactivas al oxígeno, puntos a considerar cuando debe administrarse con otros fármacos y cuando se atraviesa un cuadro de enfermedad hepática, siendo posible que la inducción de las especies reactivas al oxígeno generen daño hepático o lo aumenten. Hay que tener en cuenta que por la interacción con las enzimas citocromo P450, la dosis de diazepam en pacientes tratados crónicamente con fenobarbital debe duplicarse, ya sea que se de manera endovenosa o intrarrectal. Otra consideración es la de la administración de medicamentos que inhiben a estas enzimas, como las fluoroquinolonas o tetraciclinas, ya que se verá inhibido el metabolismo del fenobarbital y la concentración sérica, por lo tanto, estará aumentada, pudiendo resultar toxico para el paciente (Bhatti et al., 2017; Espinosa Prette y Sturchio Piñeyro, 2022; Targas Yacubian et al., 2014).

Con la administración crónica de fenobarbital la vida media de eliminación se ve disminuida, llegando a su estabilización dentro de los 45 días. Esto lo debemos tener presente a la hora de controlar las concentraciones séricas para determinar la corrección de la dosis a administrar (Bhatti et al., 2017).

La vía de administración más utilizada es la oral, pero Bhatti et al. (2017) y Gonzalez Olive (2014) indican que existen las formulaciones para ser administradas de manera intramuscular (IM) o endovenosa (IV), estas serán de utilidad en pacientes que debemos mantener internados bajo supervisión médica y que no puedan tomar la medicación de forma oral.

Al ser una droga relativamente segura sus efectos adversos suelen, si aparecen, disminuir a la semana de comenzado el tratamiento porque se adquiere una tolerancia. En los casos donde se presentan los efectos adversos, esto suele al poco tiempo de comenzado el tratamiento o cambiada la dosis, consisten en sedación, ataxia, polifagia, polidipsia y poliuria. Debemos recordar que hay una posibilidad de hepatotoxicidad, anormalidades hematológicas, dermatitis necrolítica superficial, pancreatitis, entre otros (Bhatti et al., 2017; Espinosa Prette y Sturchio Piñeyro, 2022).

Dentro de los cambios en los parámetros de laboratorios marcados por Bhatti et al. (2017) se encuentran el aumento del colesterol y los triglicéridos, sin olvidarnos de las enzimas

hepáticas. Estos autores marcan que pueden ocurrir algunas alteraciones endocrinas como de tiroides y adrenal.

Bhatti et al. (2017) recomiendan que la dosis oral inicial de fenobarbital sea de 2.5-3 mg/kg 2 veces por día, mientras que Espinosa Prette y Sturchio Piñeyro (2022) la extienden hasta los 5mg/kg manteniendo la dosificación cada 12 horas. Podrán realizarse modificaciones a la dosis teniendo en cuenta la concentración sérica, los efectos adversos y el control o no de las crisis. La primera medición debe realizarse a los 14 días, ya sea de haber comenzado la terapéutica o de haberla modificado. La segunda medición deberá ser a las 6 semanas. Según esos autores, si bien el rango terapéutico luego de una medición serológica debe encontrarse entre los 15 a 40mg/L, para que el control de las crisis sea optimo la concentración sérica debe encontrarse entre los 25 a 30mg/L. Es importante tener en cuenta que la dosis debe encontrarse en el rango terapéutico más reducido posible.

Bhatti et al. (2017) realizaron la siguiente fórmula para el ajuste de dosis

Nueva dosis de fenobarbital

$$= (\text{concentración deseada de fenobarbital en suero} / \text{concentración real de fenobarbital en suero}) * \text{dosis actual de fenobarbital}$$

Como se observa en la fórmula para poder calcular un cambio en la dosis actual del fármaco debemos conocer la concentración que hay en sangre y debemos saber que concentración es a la que queremos llegar con la nueva dosificación.

En el caso de crisis agrupadas, en donde necesitamos llegar a la concentración terapéutica de manera más rápida, se puede administrar una dosis de carga, esto consiste en administrar la dosis de 15 a 20 mg/kg de manera IV, IM u oral, pero dividiéndola en dosis de 3.5mg/kg por 24 a 48 horas (Bhatti et al., 2017).

Bromuro de potasio

El bromuro es una sal inorgánica, tiene dos presentaciones, como sal de potasio y como sal sódica (esta es más concentrada) (Bhatti et al., 2017). Este fármaco es uno de los más utilizado tanto como monoterapia como politerapia, siendo muy usado como terapia complementaria para el fenobarbital ya que posee un efecto sinérgico (Ródenas González y Maeso Ordás, 2018).

Bhatti et al. (2017) y Goiz Márquez et al. (2008) describen la farmacocinética del bromuro de potasio, exponiendo que la biodisponibilidad luego de la administración oral es del 46% y su vida media es larga, va desde los 25 a los 46 días. A diferencia de lo que ocurre con el fenobarbital, el bromuro de potasio no posee afinidad por las proteínas plasmáticas, difundiendo de forma libre a través de las membranas celulares.

No se tiene conocimiento exacto del mecanismo de acción que posee el bromuro de potasio, sin embargo, Ródenas y Maeso (2018) describen la teoría de que aumenta el umbral de las crisis por generar una hiperpolarización de las membranas neuronales una vez que atraviesa los canales de cloro.

Otra diferencia que marcan Bhatti et al. (2017) y Goiz Márquez (2008) es el metabolismo, en este caso no posee metabolismo hepático, por lo que puede ser un fármaco útil en pacientes con disfunción hepática. El bromuro de potasio se va a excretar, sin modificaciones, por medio de la orina, sufriendo de reabsorción tubular en competencia con el cloruro. Este último dato se debe tener presente, ya que modificaciones en el cloruro de la dieta repercutirá en la excreción y reabsorción del bromuro, por ejemplo, el aumento de cloruro en la dieta llevará al aumento de la excreción y, por lo tanto, a la disminución de la vida media del cloruro.

Otra ventaja que presenta este fármaco es que, al no presentar metabolismo hepático ni afinidad por las proteínas plasmáticas, las interacciones farmacocinéticas son limitadas, pudiendo encontrar interacción con los diuréticos, ya que estos aumentarían su excreción (Bhatti et al., 2017).

Al igual de lo que ocurre con el fenobarbital, los efectos adversos se presentan en las semanas iniciales del tratamiento y desaparecen cuando este se suspende. Dentro de estos efectos adversos podemos encontrar sedación, ataxia, debilidad de los miembros pélvicos, polidipsia, poliuria y aumento de peso. Puede generar irritación gastrointestinal, dando como resultado vómitos, lo que se previene administrando el fármaco con los alimentos. Si bien las reacciones idiosincrásicas no son comunes, pueden ocurrir y se manifiestan como megaesófago, tos persistente, cambios en la conducta y al igual que el fenobarbital riesgo de pancreatitis (Bhatti et al., 2017; González Olive, 2014).

Bhatti et al. (2017), Rodenas González y Maeso Ordás (2018) y González Olive (2014) nos recomiendan una dosis inicial de 40 a 80 mg/kg/24 horas, pudiendo dividirse en 2 tomas por día cuando es utilizada como monoterapia, pero cuando se va a utilizar como

terapia complementaria, la dosis inicial deberá ser de 20 mg/kg/24 horas, también pudiendo dividirse en 2 tomas por día. El bromuro de potasio tiene como ventaja que puede administrarse solo una vez por día, pero esto hay que evaluarlo ya que puede aumentar la irritación gástrica o generar una sedación excesiva. Al igual de lo que ocurre con el fenobarbital, de ser necesario llegar a una concentración terapéutica de manera rápida, se puede realizar una dosis de carga oral de 625 mg/kg, que se dividirán en 8 o más dosis en 48 horas. Se deberá tener precaución con esta dosis de carga por el riesgo de que aumenten los efectos adversos, y si estos se volvieran graves o llevaran a la necesidad de hospitalizar al paciente se deberá suspender.

La vida media es prolongada, por lo que la estabilidad en la concentración sérica se alcanzara recién a los 3 meses. Esta concentración sérica deberá encontrarse entre 2000-3000 mg/L cuando su administración sea en monoterapia, y de 1000 a 2000mg/L cuando se administre con fenobarbital (Bhatti et al., 2017).

Bhatti et al. (2017) sugieren las siguientes fórmulas para el ajuste de dosis según estemos trabajando en monoterapia o de forma complementaria con el fenobarbital:

Bromuro de potasio en monoterapia:

$$\begin{aligned} & \text{mg/kg/día adicional a la dosis actual} \\ & = (2500 \text{ mg/L} - \text{concentración sérica real de bromuro de potasio}) * 0.02 \end{aligned}$$

Bromuro de potasio en complemento con fenobarbital:

$$\begin{aligned} & \text{mg/kg/día adicional a la dosis actual} \\ & = (2000 \text{ mg/L} - \text{concentración sérica real de bromuro de potasio}) * 0.02 \end{aligned}$$

Como se puede observar en las fórmulas anteriores la dosis administrada de bromuro de potasio es menor cuando se adiciona al fenobarbital y al igual de lo que ocurre con este último para poder calcular la dosis nueva debemos tener conocimiento de la concentración sérica actual del fármaco.

Levetiracetam

Es un fármaco que se utiliza como complemento en la terapia, presentando muy buenos resultados y siendo bien tolerados por los pacientes. Se excreta por orina luego de una vida media de 3 a 6 horas pos administración oral y rápida absorción. No presenta afinidad por proteínas plasmáticas y prácticamente no se metaboliza en el hígado, lo que representa

una buena opción en pacientes con problemas hepáticos, aunque no lo es en pacientes con insuficiencia o problemas renales (Bhatti et al., 2017).

En el caso de las crisis convulsivas provocadas por tumores intracraneales, en donde los fármacos anticonvulsivos generan efectos secundarios que disminuyen la calidad de vida del paciente, es el levetiracetam la droga por excelencia, esta no solo es eficaz si no que no genera efectos secundarios en los caninos (Gil et al., 2018).

Según Bhatti et al. (2017) y Targas Yacubian, Contreras Caicedo y Rios Pohl (2014), su mecanismo de acción difiere con los otros fármacos antiepilépticos, este se basa en la unión selectiva a una proteína presináptica, lo que modula la liberación de neurotransmisores, aunque esto todavía no está del todo estudiado.

Bhatti et al. (2017) recomienda una dosis de mantenimiento de 20 mg/kg por vía oral 3 a 4 veces por día. Como puede llegar a desarrollarse tolerancia al levetiracetam la mejor opción es administrarlo como una terapia de pulso, que comienza con 60 mg/kg luego de una crisis, para seguir con 3 dosis por día de 20 mg/kg hasta que las crisis se detengan, siempre y cuando no se excedan las 48 horas. Al no haber estudios disponibles sobre el rango terapéutico, se usarán escalas de humanos, considerando el rango en caninos de 12 a 46 µg/L.

Los efectos adversos registrados pueden ser ataxia, leve sedación, falta de apetito y vómitos, estos pueden verse exacerbados por la terapia de pulsos.

Un gran problema que encontramos con este fármaco, además de tener que repetir dosis varias veces por día, es su costo económico, según el sitio web Kairos ([Http://ar.kairosweb.com](http://ar.kairosweb.com)) al mes de agosto de 2023 el precio se encontraba en 44.000 pesos argentinos, lo que representa un aproximado de 9 veces más que el precio del fenobarbital con una presentación similar.

Otros fármacos

Dentro de la lista de fármacos que se han utilizado para el tratamiento de las crisis en medicina veterinaria podemos enumerar muchos más, pero estos casos no presentan cantidad suficiente de información y/o evidencia para sostener con certeza que controlan las crisis de manera adecuada. Bhatti et al. (2017) y Ródenas y Maeso (2018) sostienen que dentro de este listado podemos encontrar a la zonisamida, felbamato, topiramato, gabapentina y pregabalina.

García Belenguer et al. (2009) describen que, según estudios realizados, los fármacos que elevan los niveles de serotonina extracelular son útiles para inhibir las convulsiones generalizadas, por lo tanto, la fluoxetina, un antidepresivo, sería eficaz para mejorar la actividad de los anticonvulsivantes convencionales.

Zonisamida

La zonisamida es una sulfonamida con efectos anticonvulsivos. Se utiliza en medicina humana teniendo buenos resultados. Presenta diferentes mecanismos de acción, pudiendo actuar en los canales iónicos y mediadores excitadores e inhibidores. Tiene un efecto neuroprotector por su capacidad de disminuir la producción excesiva de radicales libres.

El metabolismo es hepático mediante las enzimas microsomales, teniendo una vida media de 15 horas (Pabon Castro, 2010). En caninos se sugiere utilizarlo como fármaco complementario al fenobarbital, administrándolo oralmente a una dosis de 3mg/kg pudiendo aumentar hasta 10mg/kg cada 12 horas (Moliner Morón, 2017).

Los efectos secundarios suelen aparecer en el 50% de los pacientes que son tratados con zonisamida son sedación, ataxia y vómitos. Menos frecuentemente se presentó queratoconjuntivitis seca y lesión hepática (Moliner Morón, 2017).

Gabapentina

La gabapentina es un análogo estructural no funcional del GABA. Este fármaco sufre absorción intestinal, llegando a la mayor biodisponibilidad en una hora, cuya vida media es de 3 a 4 horas, lo que representa un problema a la hora de lograr estabilizar los niveles en sangre, debiendo tener que repetir la dosis muy seguido. El metabolismo es hepático y la excreción renal (Pabon Castro, 2010). No induce a las enzimas de la familia citocromo P450, por lo que la interacción medicamentosa es poco probable (Bhatti et al., 2017).

Bhatti et al (2017) describen que, si bien la dosis recomendada de gabapentina es de 10 a 20 mg/kg 3 veces por día, puede que necesitemos disminuir la dosis cuando el paciente presenta problemas en la función renal. Los efectos secundarios por la administración de este fármaco constan de sedación y ataxia.

Pregabalina

La pregabalina es un análogo estructural no funcional del GABA, teniendo mayor potencia que la gabapentina. Este por su parte no sufre metabolismo hepático y su

excreción es renal, tampoco se conocen interacciones medicamentosas (Pabon Castro, 2010).

La vida media de la pregabalina es de 7 horas. La dosis que se utiliza para la administración en perros es de 3 a 4 mg/kg cada 8 horas. Dentro de los efectos secundarios que pueden presentarse son ataxia o sedación (Moliner Morón, 2017).

Topiramato

El topiramato tiene una variedad de mecanismos de acción por las que se modulan los canales de calcio. La vida media de este fármaco es muy corta, de 2 a 4 horas, pero como presenta gran afinidad por los receptores en el cerebro su actividad puede prolongarse. Se excreta por orina sin sufrir metabolismo (Moliner Morón, 2017).

La dosis del topiramato puede ir de 2 a 5 mg/kg cada 12 horas hasta los 5 a 10 mg/kg cada 8 horas. Los efectos secundarios que pueden presentarse luego de su administración son irritabilidad, signos gastrointestinales, pérdida de apetito y sedación (Moliner Morón, 2017).

Felbamato

El felbamato incrementa el umbral excitatorio por disminuir la cantidad de neurotransmisores excitadores en el cerebro y aumentar la actividad del GABA. Puede ser utilizado como monoterapia o como complemento del fenobarbital. Parte de este fármaco sufre metabolismo hepático. La dosis de este va de 5 a 10 mg/kg cada 12 horas y dentro de sus efectos adversos se encuentran hepatotoxicidad y citopenia, por lo que una vez iniciado el tratamiento los controles se deben realizar al mes y luego cada 3 meses (Moliner Morón, 2017).

Fármaco	vida media de eliminación	Nivel estable	Metabolismo	Dosis inicial	Rango terapéutico	Monitorización	Efectos adversos
---------	---------------------------	---------------	-------------	---------------	-------------------	----------------	------------------

Fenobarbital	40-90 horas	15 días	Hepático	2.5 a 3 mg/kg/12 horas	15 a 35 µg/ml	15, 45, 90 y 180 días	Poliuria, polidipsia, ataxia, hepatotoxicidad, citopenia, pancreatitis
Bromuro de potasio	15 a 46 días	3 meses aproximadamente	Renal	20 a 40 mg/kg/24 horas	1000 a 2000 mg/L si es complementario o 2000 a 3000 mg/L como monoterapia	1, 3 y 6 meses	Poliuria, polidipsia, polifagia, ataxia, sedación, pancreatitis
Levetiracetam	3 a 6 horas	1 a 2 días	Renal	20 a 30 mg/kg/8 horas	5 a 45 µg/ml	No determinado	Leve sedación, ataxia
Zonisamida	15 horas	3 a 4 días	Hepático	3 a 7 mg/kg/12 horas	10 a 40 mg/L	1 semana	Sedación, ataxia, vómitos, hepatotoxicidad

Felbama to	5 a 7 horas	1 a 2 días	Hepático	20 mg/kg/8 horas	25 a 100 mg/L	No determi nado	Hiporex ia, citopeni as, queratoc onjuntiv itis seca
Topiram ato	2 a 4 horas	4 a 8 días	Renal	2 a 10 mg/kg/8 a 12 horas	2 a 25 mg/L	No determi nado	Ataxia, irritabili dad, sedación
Gabape ntina	3 a 4 horas	1 día	30% hepático	10 a 20 mg/kg/8 horas	4 a 16 mg/L	No determi nado	Sedació n, ataxia
Pregabal ina	7 horas	1 a 2 días	Renal	3 a 4 mg/kg/8 a 12 horas	2.8 a 8.2 µg/ml	No determi nado	Sedació n, ataxia

Tabla 4: resumen de los fármacos antiepilépticos. Extraído de Tratamiento de la epilepsia canina, Ródenas González y Maeso Ordás, 2018

Dieta

La dieta es un factor importante que podemos modificar para ayudar al paciente a transitar la enfermedad. Debemos considerar que el cerebro es el órgano que tiene una gran dependencia por la glucosa como fuente de energía, siendo necesaria para la producción de ATP y neurotransmisores. Estudios han demostrado que, si bien con las crisis convulsivas existe un gasto energético exagerado, en el cerebro se encuentran focos de hipometabolismo de la glucosa durante los periodos interictales. Esta situación tiene varias teorías, entre las que podemos encontrar la pérdida neuronal causada por la cronicidad de las convulsiones, procesos inhibitorios interictales o la disminución de la actividad sináptica provocada por una disminución de las conexiones neuronales. La cantidad de áreas afectadas depende del tipo de crisis, el número de las mismas y su duración (Purina, 2017).

Si bien las grasas ofrecen el doble de energía que la glucosa, el cerebro no tiene la capacidad de usar ácidos grasos de cadena larga de manera ilimitada debido a que las

mitocondrias neuronales no tienen la capacidad necesaria para realizar la betaoxidación de los ácidos grasos de cadena larga ya que esta oxidación requiere de mayor cantidad de oxígeno que la oxidación de la glucosa. Esto representa un problema en los momentos de actividad cerebral con disparos neuronales porque se superan las necesidades de energía para la generación de ATP y este tipo de ácidos grasos no pueden cubrir esa demanda (Purina, 2017).

Por el contrario, la oxidación de los ácidos grasos de cadena media por parte de los astrocitos es más sencilla, por lo que son una buena fuente de energía. Los cuerpos cetónicos provenientes del hígado, que se vieron favorecidos por los ácidos grasos de cadena media, atraviesan la barrera hematoencefálica para incorporarse al ciclo del ácido cítrico posterior a haberse transformado en Acetil-CoA. La velocidad con la que se oxidan estos en el cerebro es hasta 9 veces mayor que la de la glucosa (Purina, 2017).

Volk (2019) indica que hay una reducción significativa en ciertos comportamientos que se asocian a la epilepsia, como el comportamiento de persecución, que es similar al trastorno por déficit de atención con hiperactividad, en aquellos pacientes que recibían una dieta enriquecida con ácidos grasos de cadena media. Este autor cree que es porque los ácidos grasos de cadena media presentan propiedades ansiolíticas.

Se ha visto una reducción en la frecuencia de las convulsiones en humanos y algunos animales que se alimentan con dietas cetogénicas. Según Volk (2019) esto ocurre porque los cuerpos cetónicos le ofrecen al cerebro el 60% de los requerimientos energéticos. Las dietas cetogénicas son dietas basadas en un alto contenido de grasas y un bajo contenido de carbohidratos y/o proteínas. Este tipo de dieta cetogénica tradicional no es eficiente en los caninos como lo es en los humanos, por lo que para nuestros pacientes debemos considerar el uso de triglicéridos de cadena media, que ofrecen un mejor control de las convulsiones, gracias a que le ofrecen al metabolismo cerebral un mejor rendimiento cetogénico (Volk, 2019).

Este tipo de dieta cambia la fuente de energía celular, anteponiendo a los cuerpos cetónicos por sobre la glucosa. Estudios en humanos han demostrado la efectividad de este tipo de dietas para disminuyendo el número de convulsiones que ocurren en el paciente. También se encontró efectivo el uso de dietas que reducen el índice glucémico sin necesidad de generar una cetosis significativa (Masino et al., 2019).

Masino et al. (2019) nos recuerdan que, si bien los caninos han evolucionado para poder adaptarse a una variedad de alimentos, son carnívoros, y las dietas basadas en carnes crudas han tenido éxito en el tratamiento epiléptico.

Según los resultados de los estudios sobre pacientes caninos alimentados con dieta alta en triglicéridos de cadena media realizado por Volk, estos mostraron una mejora significativa en cuanto a las crisis convulsivas, no solo en cantidad cuando presentaban convulsiones en racimo, sino que también en la frecuencia general de las convulsiones, logrando que en un 14% de los caninos cesaran las crisis. Esto también se ve acompañado con los beneficios de las reducciones en los cambios comportamentales que presentan los pacientes epilépticos, dando una mejora en la calidad de vida de los mismos (Volk, 2019).

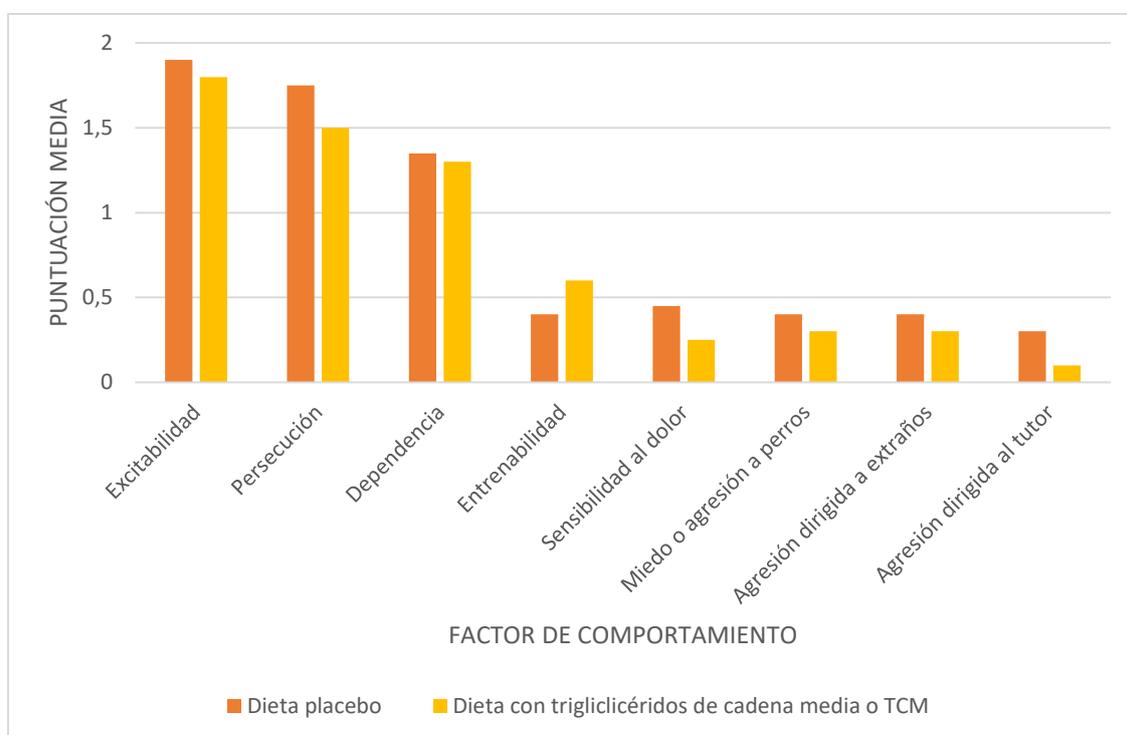


Ilustración 2: comparación de los índices comportamentales para factores comportamentales entre una dieta placebo y una dieta de TCM. extraído y modificado de *Epilepsia canina: manejo actual y actualizaciones nutricionales*. 2017

El ácido decanoico, un ácido graso de cadena media, es un antagonista no competitivo del receptor AMPA (receptor transmembrana ionotrópico para el glutamato), cuyo efecto anticonvulsivo es opuesto al de los fármacos antiepilépticos utilizados en caninos, el ácido decanoico inhibe la neurotransmisión excitadora, por lo que al no estimular las vías inhibitorias no presenta los efectos secundarios de la terapia farmacología (ataxia y sedación) (Purina, 2017).

Según Scorza et al. (2009) los ácidos grasos Omega 3 tienen la capacidad de mejorar la transmisión GABAérgica en los animales con epilepsia. Larsen et al. (2014) comunicaron que el DHA tiene un rol esencial en el desarrollo cerebral, demostrándose la protección neuronal en ratas epilépticas ejercidas por los ácidos grasos poliinsaturados omega 3, aunque no se conoce el mecanismo exacto con el que trabajan, estos autores postularon que los resultados positivos provienen del efecto antiinflamatorio y la modificación de los canales iónicos.

Cannabis

El sistema endocannabinoide se conforma por endocannabinoides (ácidos grasos con un grupo amida o éster, que activan a los receptores cannabinoides), receptores endocannabinoides CB1 y CB2, que son receptores acoplados a proteína G y las enzimas que se encargan de degradar y reciclar a los endocannabinoides. Este sistema se encuentra presente en la mayoría de los animales, incluidos animales invertebrados primitivos como nematodos (Corsato Alvarenga et al., 2023). Para Kwan Cheung et al. (2019) este sistema es importante en la función cerebral y su modulación muestra resultados prometedores a nivel terapéutico.

La gran diferencia entre los receptores CB1 y CB2 radica en la ubicación, mientras los CB1 se encuentran principalmente en el sistema nervioso central y en la periferia, los receptores CB2 se distribuyen mayormente en el intestino y en el sistema inmune. La liberación de los endocannabinoides ocurre en la neurona posináptica y actúa sobre la neurona presináptica, modulando inhibidoramente a los neurotransmisores encargados de provocar dolor, inflamación, inmunidad, crecimiento óseo y ansiedad. Cada endocannabinoide tiene afinidad por un receptor específico, y su vida media es relativamente corta ya que se hidrolizan por enzimas amida hidrolasas de ácidos grasos y por la monoacilglicerol lipasa (Corsato Alvarenga et al., 2032).

La planta *Cannabis sativa* presenta más de 100 cannabinoides identificados, siendo los más importantes el cannabidiol (CBD) y el tetrahidrocannabinol (THC). Este último es psicotrópico y tóxico en los caninos. El cannabidiol es un fitocannabinoide no psicotrópico que puede ser de ayuda en pacientes con epilepsia, osteoartritis o prurito, este es el cannabidiol. El cannabidiol es un modulador alostérico negativo indirecto de los receptores CB1. Presenta también interacción con otros receptores y sistemas como el CB2, 5-HT, GPR y opioides. El CBD presenta una buena biodisponibilidad en caninos,

sin presentar efectos secundarios graves, siendo los más comunes sedación y aumento de apetito, aunque su frecuencia es menor al 20%. El CBD presenta un margen de seguridad amplio, siendo las dosis probadas en caninos de entre 1 a 20 mg/kg/día (Corsato Alvarenga et al., 2023).

Debemos tener en cuenta que como el cannabidiol está compuesto por un anillo aromático y una cadena de hidrocarburo pueden ser almacenado en los tejidos adiposos, lo que provocara un aumento en la concentración sanguínea cuando la administración de este sea a largo plazo. El CBD sufre de metabolismo hepático y provoca la inhibición de las enzimas citocromo P450, por lo que se debe considerar la interacción con los fármacos (Corsato Alvarenga et al., 2023).

La biodisponibilidad oral del cannabidiol en perros es baja, de menos del 19%, este presenta un alto efecto de primer paso a través del hígado. Como el CBD es lipofílico, para poder aumentar la biodisponibilidad oral se administra en formulaciones a base de aceite. Si bien tiene interacción con las enzimas de la familia citocromo P450 los estudios que se han realizado hasta el momento no mostraron problemas con las concentraciones de fenobarbital, por lo que no parece que sea necesario ajustar la dosis cuando se administra de manera conjunta (Postchka et al., 2022).

El CBD presenta efectos antiinflamatorios y analgésicos, los primeros ocurren por la interacción con los receptores CB2 que se expresan en casi todos los leucocitos, provocando, por ejemplo, la reducción en la liberación de proteínas por parte de los macrófagos, la inhibición en la maduración excesiva de mastocitos, o la disminución de la expresión de ciertas citocinas como el factor de necrosis tumoral o algunas interleucinas. En el caso de sus efectos analgésicos se presume que es gracias a su interacción con los receptores opioides (Corsato Alvarenga et al., 2023).

Corsato Alvarenga et al. (2023) describen que su efecto antiepiléptico puede deberse a que el CBD presenta modulación GABAérgica, aunque los mecanismos aún no están del todo estudiados. Una propiedad del cannabidiol que es de gran utilidad en la epilepsia es la neuroprotección que ejerce, pudiendo proteger o disminuir las consecuencias de las crisis epilépticas sobre las neuronas. Si bien los estudios que hay hasta la fecha son escasos, los resultados son alentadores, ya que en gran parte de ellos las crisis y los cambios comportamentales han disminuido. Estos últimos son gracias a los probables efectos ansiolíticos que presenta el CBD.

Postchka et al. (2022) expresaron que el CBD aparentemente puede actuar en 3 situaciones. La primera es que parece reducir los niveles de calcio intracelulares, lo que reduce la liberación de neurotransmisores, disminuyendo de esta manera el umbral excitatorio de las neuronas. Esto parece que ocurre porque el CBD es un antagonista de los receptores GPR55, el cual es responsable de aumentar las concentraciones de calcio intracelulares. El segundo mecanismo involucra al receptor potencial transitorio vanilloide-1 (TRPV1), el cual está encargado de la entrada de sodio y calcio, para este caso el CBD sería un agonista de este receptor, desencadenando una desensibilización rápida y regulación negativa de la actividad mediada por el TRPV1. El último mecanismo sería el de la recaptación de la adenosina, ya que las concentraciones extracelulares disminuidas de la adenosina tienen efectos convulsivos. Para esto se postula que el CBD inhibe el transporte la recaptación celular de purina, lo que aumenta la adenosina extracelular.

Para Kwan Cheung et al. (2019) en los cerebros epilépticos se ha demostrado inflamación neurológica, la cual tiene un rol importante dentro de la epilepsia, ya que se cree que puede ser un causal de convulsión.

Es importante que a la hora de dosificar al paciente con aceite de cannabidiol estemos seguros la concentración de tetrahidrocannabinol, ya que se han reportado en medicina humana casos donde este fitocannabinoide empeora el cuadro de las crisis y los problemas de comportamiento en el caso de los pacientes pediátricos. Para los caninos el THC es tóxico, generando alteraciones en el comportamiento, letargo, vómitos, diarrea, bradicardia, hipotermia, temblores musculares y ataxia (Potschka et al., 2022).

Mc Grath et al. en el año 2019 realizaron un estudio durante 12 semanas en 26 caninos, los cuales se dividieron aleatoriamente en el grupo placebo (12 caninos) y el grupo al que se dosificó con aceite con infusión de CBD (14 caninos). La dosis utilizada fue de 2.5 mg/kg vía oral, dos veces por día. Del total de caninos que comenzó el estudio, solo terminaron 16, 9 del grupo del CBD y 7 del grupo placebo. Los caninos estaban siendo tratados con fármacos antiepilépticos como el fenobarbital y el bromuro de potasio. Estos autores observaron que hubo una reducción significativa en la frecuencia de convulsión del grupo que fue administrado con CBD, respecto del grupo placebo. El grupo administrado con CBD tuvo un aumento significativo de la fosfatasa alcalina, siendo esta la única anomalía clínico patológica presente. La concentración de los fármacos administrados no sufrió ninguna modificación en el transcurso de ese estudio.

Con respecto al aumento de la fosfatasa alcalina, pueden deberse a que el cannabidiol es metabolizado en el hígado y a que inhibe a las enzimas del grupo citocromo P450, sin embargo, no hay mucha información al respecto (Corsato Alvarenga et al., 2023).

Estimulación vagal

La estimulación vagal es un tratamiento quirúrgico aprobado para uso en humanos, en el que se coloca un dispositivo que produce estimulaciones eléctricas repetitivas en el nervio vago cervical izquierdo. No se conoce con claridad el efecto por el cual este tratamiento resulta efectivo, pero una de las teorías dice que esta estimulación vagal modula la transmisión sináptica de noradrenérgica y colinérgica (Ródenas González y Maeso Ordás, 2018).

Suspensión del tratamiento

Dentro de las razones para suspender un tratamiento que menciona Bhatti et al. (2017) encontramos los efectos adversos que pueden llevar a la muerte del paciente y que las crisis remitan. Si bien esta última no es frecuente, puede ocurrir, habiendo una serie de factores que se consideran con mayores posibilidades, entre los que se encuentran las hembras, los animales esterilizados y que las crisis hayan comenzado a una edad más tardía. La suspensión del fármaco en estos casos se hará de manera gradual (se recomienda reducir el 20% por mes) con el objetivo de asegurarnos el estado libre de crisis, para esto el animal no debe haber presentado crisis en, por lo menos, 2 años. Es importante recalcarle al tutor que, una vez establecido el estado libre de crisis, con o sin suspensión de la medicación, existe la posibilidad de recidivas.

CONCLUSIONES

Para que el tratamiento sea exitoso es fundamental educar al tutor, debemos ser claros a la hora de explicar toda la información acerca de la patología, de la medicación, de los objetivos de comenzar con una terapia farmacológica, del tiempo que puede llegar a tardar el fármaco en estabilizar las crisis y por sobre todo que las visitas al médico veterinario serán más frecuentes, para la revisión del paciente y para los análisis de laboratorio que se deberán realizar. Si nosotros minimizamos esta situación podemos llevar al tutor a formarse falsas expectativas que derivaran en una falla en el tratamiento.

Cuando hablamos de mejorar la calidad de vida del paciente, no solo debemos hacer referencia al cese total o parcial de las crisis, sino que también a la disminución de las comorbilidades que conlleva la epilepsia. Por lo tanto, la terapia debe acompañar a estos cambios para que nuestro paciente no sufra de estas alteraciones o sean lo más apacible posible para él y su tutor.

Si bien el tratamiento apunta a mejorar la calidad de vida del paciente, nunca debemos perder de vista al tutor y el cómo se siente con los resultados y con las facilidades o no de la administración del fármaco o los fármacos de elección. En cada visita o consulta médica que se presente debemos indagar sobre el estado de salud y los cambios que se presenten en el canino, como así también como se encuentra el tutor y si hubo algún cambio en su cotidianeidad que implique modificar de alguna manera la dosificación o el antiepiléptico elegido. Debemos generar un círculo de confianza con el tutor para que sienta que puede consultar cualquier situación que presente el animal y de esta manera llevar el tratamiento hacia el camino más exitoso posible. Muchas de las fallas en el tratamiento son producto de una incorrecta administración de los fármacos, por lo que debemos hacer énfasis en que la administración debe hacerse siempre de la misma manera y no se debe suspender el tratamiento sin una orden médica que lo indique, sin importar si el paciente parece haber mejorado o las crisis parecen haber desaparecido.

Es importante conocer las posibilidades de terapéutica ante la epilepsia en los caninos para poder abordarla de la mejor manera posible. Con todo lo expuesto, podemos ver que no siempre la monoterapia es la más efectiva, debiendo realizar diferentes combinaciones de fármacos. Lo más utilizado en la actualidad es la combinación de fenobarbital con bromuro de potasio.

Si bien al día de hoy todavía falta mucha información y trabajos que acompañen el desarrollo de las terapias complementarias como la dieta con ácidos grasos de cadena media y la dosificación de aceite de cannabidiol, estas han ido demostrando una gran mejoría en los pacientes a los que se les aplico estas modificaciones.

Los cambios a dietas más naturales con acompañamiento de médicos veterinarios especializados en nutrición hoy es una realidad para muchos tutores. Estas dietas han ido demostrando grandes mejorías en muchos animales de compañía, incluso han disminuido problemas de salud como la obesidad y alergias alimentarias. Esto nos puede hacer pensar que ante las crisis epilépticas los cambios de alimentación pueden ayudar al paciente a

disminuir en frecuencia y duración las crisis, sino que también lo harían en la calidad de vida en general.

La terapia con aceites de cannabis es una alternativa muy importante a tener en cuenta no solo cuando el paciente no responde a la terapia farmacológica, sino que también ante los cambios comportamentales que pueden ocurrir en estos. Estos cambios son importantes porque generan inconvenientes en las relaciones sociales del paciente. Por lo tanto, evitarlos o disminuirlos es de suma importancia si lo que buscamos con la terapia es la mejora en la calidad de vida del mismo.

Los análisis de laboratorio son fundamentales a la hora de empezar la terapia y a lo largo de la misma porque nos muestran cómo se encuentra nuestro paciente, como están las concentraciones de los fármacos y si es necesario ajustar la dosis de los mismos. El estado de salud previo a comenzar la terapia es de suma importancia porque nos servirá como guía para saber que farmacoterapia puede ser utilizada, por ejemplo, es necesario recordar que si el canino se encuentra cursando algún problema hepático el fenobarbital no debe ser el fármaco de primera elección por su potencial hepatotóxico, por el contrario, sería más beneficioso la utilización, en su lugar, de bromuro de potasio.

Con todo lo expuesto anteriormente podemos concluir en que el mejor camino hacia un tratamiento exitoso será siempre individual y propio para cada paciente, no deberemos recaer en la formulación de “recetas” comunes para todos los pacientes, la epilepsia nos obliga a individualizar a los pacientes y a sus tutores. La administración de fármacos antiepilépticos puede verse beneficiada con las terapias complementarias como la dieta rica en ácidos grasos de cadena media y la administración de aceites de cannabidiol. Estas deben ponerse a consideración del tutor quien debe analizar, junto con sus posibilidades económicas y su estilo de vida, si desea o no utilizarlas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Akin, E. Y., (2020). Treatment Plans for Routine and Refractory Canine Epilepsy. Recuperado de https://todaysveterinarypractice.com/wp-content/uploads/sites/4/2022/03/TVP-2022-0708_Canine_Epilepsy.pdf

Berendt M., Farquhar, R., Mandigers, P., Pakozdy, A., Bhatti, S., De Risio, L., Fischer, A., Long, S., Matiasek, K., Muñana, K., Patterson, E., Penderis, J., Platt, S., Podell, M., Potschka, H., Pumarola, M., Rusbridge, C., Stein, V., Tipold, A. & Volk, H. (2017). Informe de consenso del IVETF. Definiciones, clasificación y terminología de la epilepsia en animales de compañía. *Revista argentina de neurología veterinaria, volumen 5, página 50-62.*

Berendt, M., Farquhar, R.G., Mandigers, P.J.J. *et al.* International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Vet Res* **11**, 182 (2015). <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0461-2>

Berendt, M., Gredal, H., Ersbøll, A.K. and Alving, J. (2007). Premature death, risk factors, and life patterns in dogs with epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *21*: 754-759. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.tb03017.x>

Berg, A. T., & Scheffer, I. E. (2011). New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia*, *52*(6), 1058–1062. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03101.x>

Bhatti, S., De Risio, L., Muñana, K., Penderis, J., Stein, V., Tipold, A., Berendt, M., Farquhar, R., Fischer, A., Long, S., Löscher, W., Mandiger, P., Matiasek, K., Pakozdy, A., Patterson, E., Platt, S., Podell, M., Potschka, H., Rusbridge, C. & Volk, H. (2017). Propuesta de consenso del IVETF. Tratamiento médico de la epilepsia canina en Europa. *Revista argentina de neurología veterinaria, volumen 5, página 123-139*

Cheung, K. A. K., Peiris, H., Wallace, G., Holland, O. J., & Mitchell, M. D. (2019). The Interplay between the Endocannabinoid System, Epilepsy and Cannabinoids. *International journal of molecular sciences*, *20*(23), 6079. <https://doi.org/10.3390/ijms20236079>

Corsato Alvarenga, I., Panickar, K. S., Hess, H., & McGrath, S. (2023). Scientific validation of cannabidiol for management of dog and cat diseases. *Annual Review of Animal Biosciences*, *11*, 227-246

De Risio, L., Bhatti, S., Muñana, K., Penderis, J., Stein, V., Tipold, A., Berendt, M., Farquhar, R., Fischer, A., Long, S., Mandigers, P., Matiasek, K., Packer, R., Pakozdy, A., Patterson, N., Platt, S., Podell, M., Potschka, H., Pumarola, M. ... Volk, H. (2017).

Propuesta de consenso del IVETF. Abordaje diagnóstico de la epilepsia en perros. *Revista argentina de neurología veterinaria*, volumen 5, página 63-74.

Delgado-García, L. M., & Linares-Villalba, S. E. (2014). Clasificación fenomenológica de las crisis epilépticas en caninos. *Veterinaria y Zootecnia*, 8(2), 36+. <https://link.gale.com/apps/doc/A681298563/IFME?u=anon~7db4011c&sid=googleScholar&xid=b4782709>

Dewey C. W. (2006). Anticonvulsant therapy in dogs and cats. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 36(5), 1107–vii. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2006.05.005>

Espinosa Prette, C & Sturchio Piñeyro, M. (2022.). *Monitorización del fenobarbital en saliva de caninos epilépticos*. Tesis de grado. Universidad de la República (Uruguay). Facultad de Veterinaria.

Fajardo Sarmiento, R. (2022). *Diagnóstico y tratamiento de convulsiones en cachorros*. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales.

Fisher, R. S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J., Jr (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46(4), 470–472. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>

Fleming, J. M., Creevy, K. E., & Promislow, D. E. L. (2011). Mortality in North American dogs from 1984 to 2004: an investigation into age-, size-, and breed-related causes of death. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(2), 187-198.

García-Belenguer, S., Villegas, A., Moya, C., & Rosado Sánchez, B. (2009). Comunicaciones y casos Clínicos 43 Congreso Nacional de AVEPA: Incorporación de Fluoxetina en el Tratamiento de dos casos de Epilepsia Canina Idiopática Refractaria. *Clínica veterinaria de pequeños animales*, 29(1), 0061-61.

Gil, H., Morcuende, Á., Soria, L., & Villa, B. (2018). Uso de Levetiracetam en epilepsia estructural canina secundaria a tumores intracraneales. Calidad de vida. *Psychologia latina*, volumen especial, 173-175. Recuperado de <https://psicologia.ucm.es/data/cont/docs/29-2019-02-15-Gil.pdf>

González Olive, M. (2014). *Determinación de sobrevida en caninos con epilepsia primaria y secundaria*. Tesis de grado. Universidad de la República (Uruguay). Facultad de Veterinaria.

Grocott, O. R., Herrington, K. S., Pfeifer, H. H., Thiele, E. A., & Thibert, R. L. (2017). Low glyceic index treatment for seizure control in Angelman syndrome: A case series from the Center for Dietary Therapy of Epilepsy at the Massachusetts General Hospital. *Epilepsy & Behavior*, 68, 45-50.

Hülsmeier, VI., Fischer, A., Mandigers, P.J. *et al.* International Veterinary Epilepsy Task Force's current understanding of idiopathic epilepsy of genetic or suspected genetic origin in purebred dogs. *BMC Vet Res* 11, 175 (2015). <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0463-0>

Jones, GMC, Volk, HA, Packer, RMA. Research priorities for idiopathic epilepsy in dogs: Viewpoints of owners, general practice veterinarians, and neurology specialists. *J Vet Intern Med.* 2021; 35: 1466–1479. <https://doi.org/10.1111/jvim.16144>

Kossoff, E. H., & Rho, J. M. (2009). Ketogenic diets: evidence for short- and long-term efficacy. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 6(2), 406–414. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2009.01.005>

Kwan Cheung, K. A., Peiris, H., Wallace, G., Holland, O. J., & Mitchell, M. D. (2019). The Interplay between the Endocannabinoid System, Epilepsy and Cannabinoids. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(23), 6079. <https://doi.org/10.3390/ijms20236079>

Kwan, P., & Brodie, M. J. (2000). Early identification of refractory epilepsy. *The New England journal of medicine*, 342(5), 314–319. <https://doi.org/10.1056/NEJM200002033420503>

Larsen, J. A., Owens, T. J., & Fascetti, A. J. (2014). Nutritional management of idiopathic epilepsy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 245(5), 504–508. <https://doi.org/10.2460/javma.245.5.504>

Law, T. H., Davies, E. S., Pan, Y., Zanghi, B., Want, E., & Volk, H. A. (2015). A randomised trial of a medium-chain TAG diet as treatment for dogs with idiopathic epilepsy. *The British journal of nutrition*, 114(9), 1438–1447. <https://doi.org/10.1017/S000711451500313X>

- Martinez, R., Peña Baena, A. & Liseth E. (2016). Epilepsia en perros: revisión bibliográfica. *Revista CITECSA, volumen 6*.
- Martin-McGill, K. J., Jackson, C. F., Bresnahan, R., Levy, R. G., & Cooper, P. N. (2018). Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *The Cochrane database of systematic reviews*, 11(11), CD001903. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001903.pub4>
- Martins, G.C, Torres, B.B, Martins, B.C., Carneiro, R. A. & Bicalho A. P. (2012). Nova abordagem da Epilepsia Canina. *Revista Cães e Gatos*, 158: 42-50
- Masino, S. A., Freedgood, N. R., Reichert, H. R., Director, C. J., Whittemore, V. H., & Zupec-Kania, B. (2019). Dietary intervention for canine epilepsy: Two case reports. *Epilepsia open*, 4(1), 193–199. <https://doi.org/10.1002/epi4.12305>
- McGrath, S., Bartner, L. R., Rao, S., Packer, R. A., & Gustafson, D. L. (2019). Randomized blinded controlled clinical trial to assess the effect of oral cannabidiol administration in addition to conventional antiepileptic treatment on seizure frequency in dogs with intractable idiopathic epilepsy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 254(11), 1301–1308. <https://doi.org/10.2460/javma.254.11.1301>
- Moliner Morón, M. (2017). *Epilepsia refractaria canina*. Universidad de Zaragoza. Recuperado de <https://zaguan.unizar.es/record/63840>
- Pabon Castro, Y. (2010). Entendiendo la epilepsia canina. Recuperado de <https://docplayer.es/14224877-Entendiendo-la-epilepsia-canina-pabon-castro-yadira-medica-veterinaria-residente-clinica-veterinaria-dover-bogota-colombia.html>
- Packer, R., McGreevy, P., Salvin, H., Valenzuela, M., Chaplin, C. & Volk, H. (2018) Cognitive dysfunction in naturally occurring canine idiopathic epilepsy. *PLoS ONE* 13(2): e0192182. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192182>
- Pellegrino, F. C. (2015). Clasificación de la epilepsia y síndromes epilépticos: una tarea pendiente para la medicina veterinaria. *Anales de Veterinaria de Murcia*, 30, 45–61. Recuperado a partir de <https://revistas.um.es/analesvet/article/view/283711>
- Pellegrino, F. C. (2016). Epilepsia y Síndromes Epilépticos: en busca de definiciones prácticas y operativas. *Anales de Veterinaria de Murcia*, 31, 45–66. Recuperado a partir de <https://revistas.um.es/analesvet/article/view/358721>

Pilla, R., Law, T. H., Pan, Y., Zanghi, B. M., Li, Q., Want, E. J., Lidbury, J. A., Steiner, J. M., Suchodolski, J. S., & Volk, H. A. (2020). The Effects of a Ketogenic Medium-Chain Triglyceride Diet on the Feces in Dogs With Idiopathic Epilepsy. *Frontiers in veterinary science*, 7, 541547. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.541547>

Potschka, H., Bhatti, S. F. M., Tipold, A., & McGrath, S. (2022). Cannabidiol in canine epilepsy. *Veterinary journal (London, England: 1997)*, 290, 105913. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2022.105913>

Potschka, H., Fischer, A., Löscher, W., Patterson, N., Bhatti, S., Berendt, M., De Risio, L., Farquhar, R., Long, S., Mandigers, P., Matiassek, K., Muñana, K., Pakozdy, A., Penderis, J., Platt, S., Podell, M., Rusbridge, C., Stein, V., Tipold, A. & Volk, H. (2017). Propuesta de consenso del IVETF. Tratamiento médico de la epilepsia canina en Europa. *Revista argentina de neurología veterinaria, volumen 5, página 140-152*

Purina. (2016). Recuperado de: https://www.vetcenter.purina.es/sites/default/files/materials/16.%20Epilepsia%20Canina_Resumen%20estudio%20Dietas%20Cetogenicas.pdf

Purina. (2017). Recuperado de: <https://www.vetcenter.purina.es/sites/default/files/materials/17.%20Monografico%20epilepsia%20canina.pdf>.

Raurell, X. (2010). Convulsiones y estado epiléptico. Recuperado de https://www.vetesweb.com/pluginfile.php/68/mod_forum/attachment/23621/Convulsionesyestadoepileptico.pdf?forcedownload=1

Ródenas González, S. & Maeso Ordás, C. (2018). Tratamiento de la epilepsia. *Argos: informativo veterinario*, 199, 72-76. Recuperado de <https://www.portalveterinaria.com/pdfjs/web/viewer.php?file=%2Fupload%2Ffriviste%2Fargos199.pdf>

Sánchez Moya, R. M. (2016). Eficacia de la homeopatía en el control del status epiléptico canino. Recuperado de <https://www.amhb.org/wp-content/uploads/2016/05/Dra.-Rosa-M%C2%AA-Sa%C3%A1nchez.-Poster-Control-de-Estatus-Epile%C3%A9ptico-Canino..pdf>

Sanz Puyo, M. (2017). *Características y prevalencia de la epilepsia en la especie canina y felina*. Universidad de Zaragoza. Recuperado de <https://zaguan.unizar.es/record/63852>

Scorza, F. A., Cavalheiro, E. A., Arida, R. M., Terra, V. C., Scorza, C. A., Ribeiro, M. O., & Cysneiros, R. M. (2009). Positive impact of omega-3 fatty acid supplementation in a dog with drug-resistant epilepsy: a case study. *Epilepsy & Behavior*, *15*(4), 527-528.

Sirven J. I. (2015). Epilepsy: A Spectrum Disorder. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, *5*(9), a022848. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022848>

Targas Yacubian, E. M., Contreras-Caicedo, G., & Ríos-Pohl, L. (2014). Tratamiento farmacológico de las epilepsias, página 59-198 Recuperado de <https://www.ilae.org/files/dmfile/tratamientofarmacologico-alade.pdf>

Verdoodt, F., Watanangura, A., Bhatti, S. F. M., Schmidt, T., Suchodolski, J. S., Van Ham, L., Meller, S., Volk, H. A., & Hesta, M. (2022). The role of nutrition in canine idiopathic epilepsy management: Fact or fiction?. *Veterinary journal (London, England: 1997)*, *290*, 105917. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2022.105917>

Volk H. A. (2017). Informe de consenso del IVETF. Definiciones, clasificación y terminología de la epilepsia en animales de compañía, razas caninas afectadas, diagnóstico, tratamiento, medición de resultados de pruebas terapéuticas, neuroimágenes y neuropatología en animales de compañía. *Revista argentina de neurología veterinaria*, volumen 5, página 47-49.

Volk, H. A. (2019). Cómo mejorar el manejo de la epilepsia y sus comorbilidades. *Argos: Informativo Veterinario*, (205), 47-49.

Watanangura, A., Meller, S., Suchodolski, J., Pilla, R., Khattab, M., Loderstedt, S., Becker, L., Bathen-Nöthen, A., Mazzuoli-Weber, G. & Volk, H. (2022). The effect of phenobarbital treatment on behavioral comorbidities and on the composition and function of the fecal microbiome in dogs with idiopathic epilepsy. *Front. Vet. Sci.*, *9*:933905. Doi: 10.3389/fvets.2022.933905