

Epilepsia en perros

Canine epilepsy

Gabriela Goiz-Márquez* Sara Caballero Chacón*
Hugo Solís Ortiz** Héctor Sumano López*

Abstract

Idiopathic epilepsy (IE) and other convulsive disorders represent at least 14% of neurological consultations in veterinary medicine. In spite of this, there is a gap in the information usually handled by the small animal clinician, because the pathophysiological aspects of this disease are still not completely understood. Since there is no specific method for diagnosing IE, exclusion criteria are used to reach diagnosis. Although the electroencephalogram (EEG) can provide diagnostic elements, abnormalities in the EEG record are not always found. Pharmacologic treatment options are reduced and not void of adverse effects. The possibility of encountering IE refractory to antiseizure pharmacological treatment is high and it has been concluded that non pharmacological treatment options should be explored through systematic clinical studies. Up to date, early diagnosis, appropriate pharmacological treatment, owners' education and a combination with non pharmacological options represent the only way to improve prognosis for dogs with IE.

Key words: IDIOPATHIC EPILEPSY, DOG, SEIZURES, REVIEW.

Resumen

La epilepsia idiopática (EI), así como otras enfermedades convulsivas representan al menos 14% de las consultas neurológicas en la medicina veterinaria. A pesar de esto último, se reconoce que existe un vacío en la información que maneja el clínico especialista en pequeñas especies porque aún no se han elucidado todos los aspectos patofisiológicos de ese padecimiento. Debido a que no existe un método diagnóstico específico, se llega a él por exclusión. Aunque el electroencefalograma (EEG) brinda algunos elementos diagnósticos no siempre se tiene la fortuna de ubicar anormalidades en el registro. Las alternativas terapéuticas farmacológicas son reducidas y no carentes de efectos adversos. Es mucha la posibilidad de encontrar EI refractaria al tratamiento farmacológico y se ha concluido que deben evaluarse las alternativas de tratamiento no farmacológico mediante estudios clínicos sistemáticos. El diagnóstico temprano, la instauración de un tratamiento farmacológico, la educación de los propietarios de animales y la combinación con terapias no farmacológicas representan a la fecha la única forma de mejorar el pronóstico de perros afectados con EI.

Palabras clave: EPILEPSIA IDIOPÁTICA, PERROS, CONVULSIONES, REVISIÓN.

Recibido el 2 de marzo de 2007 y aceptado el 27 de febrero de 2008.

*Departamento de Fisiología y Farmacología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, México, D. F.

**Departamento de Neurofisiología, Departamento de Anatomía, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, México, D. F.

Introduction

Epilepsy affects from 1% to 2% of the total world human population^{1,2} and is one of the most common neurological problems.¹ Something similar occurs to dogs, in which epilepsy is considered as the most common neurological problem.³⁻⁵ The frequency varies from 0.5% to 5.7% of the veterinary appointments.⁶⁻⁸ Furthermore, it is the most common seizure cause in dogs,⁹ it represents 14% of the visits to the veterinarian showing neurological signs; from these, 80% are idiopathic epilepsy (IE).¹⁰ However, it is frequently misunderstood; therefore, treatment is provided in the wrong way. Since IE and epilepsy usually require long term treatment, periodic re-evaluation and constant assessment on treatment efficacy.³

Most knowledge about seizures comes from observation and study on seizure illness in humans.⁸ On the contrary, veterinary literature contains few deep and methodically complete studies that report its systematic evaluation.¹¹ A first step for canine epilepsy study must be the documental analysis of the formal medical archives. In this sense, this study offers a review and detailed analysis on up to date knowledge about canine epilepsy.

Definitions

In order to improve epilepsy comprehension, some of the terminology used by neurologists is defined as follows.

According to the International League Against Epilepsy (ILAE), epilepsy is defined as a chronic neurologic condition characterized by recurrent epileptic seizures.

Other related concepts are:

Seizure: Transient problem of the cerebral function with paroxysm characteristics (violent access), with recurrent tendency and spontaneous ending.⁵

Epileptic crisis: Cerebral crisis that results from an excessive neuronal discharge. It can be divided into general, partial, unilateral and non-classified.¹²

Status epilepticus: Seizure that lasts between 20 and 30 minutes that is the necessary time estimated to cause brain damage¹³ or two or more discrete seizures without total recovery of conscience between seizures.¹³

Cluster Seizures: Two or more seizures occurring within a short period (minutes to hours) but, in this case, patient recovers conscience between seizures.¹³ Other authors consider cluster seizures if two or more happen in a 24-hour-period or in two or three days.³ They are also called serial or repetitive-acute seizures.

Introducción

La epilepsia afecta de 1% a 2% de la población mundial humana^{1,2} y constituye uno de los problemas neurológicos más comunes.¹ Algo similar ocurre con perros, en los que se considera el problema neurológico más común.³⁻⁵ La frecuencia de este tipo de casos de EI fluctúa desde 0.5% a 5.7% de las consultas,⁶⁻⁸ además es la causa más frecuente de convulsiones en perros,⁹ ya que representa 14% de las consultas con signos neurológicos; de éstos, 80% son epilepsia idiopática (EI).¹⁰ Sin embargo, a menudo es mal entendida y, por ende, tratada equívocadamente. La EI y la epilepsia en general requieren tratamiento a largo plazo, por ello precisan de reevaluación periódica y de constantes ponderaciones de la efectividad del tratamiento.³

Mucho de lo que se sabe acerca de las convulsiones se deriva de la observación y estudio de padecimientos convulsivos en humanos.⁸ En contraste, la literatura veterinaria contiene pocos estudios profundos y metódicamente completos que refieran su evaluación sistemática.¹¹ Un primer paso para el estudio de la epilepsia en perros debe ser el análisis documental del acervo médico formal; así, este trabajo ofrece una revisión y análisis detallado de lo que a la fecha se conoce sobre epilepsia en perros.

Definiciones

Para mejor comprensión respecto de la epilepsia, se define a continuación parte de la terminología utilizada por los neurólogos.

Según la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) la epilepsia se define como una condición neurológica crónica caracterizada por convulsiones epilépticas recurrentes.

Otros conceptos relacionados son:

Convulsión. Problema de la función cerebral con características de paroxismo (acceso violento) transitorio, con tendencia recurrente y terminación espontánea.⁵

Crisis epiléptica. Crisis cerebral que resulta de una descarga neuronal excesiva. Puede dividirse en generalizadas, parciales, unilaterales y no clasificadas.¹²

Status epilepticus: Convulsión que dura entre 20 y 30 minutos, que es la estimación del tiempo necesario para causar daño cerebral¹³ o dos o más convulsiones discretas sin recuperación total de la conciencia entre convulsiones.¹³

Convulsiones en racimo. Dos o más convulsiones que ocurren en un periodo corto (minutos a horas), pero, en este caso, el paciente recobra la conciencia entre convulsiones.¹³ Otros autores consideran convulsiones en racimo si ocurren dos o más en un periodo de 24

Classification

Seizures can be classified in several ways according to the origin of the convulsive activity, the affected cerebral areas or the seizure etiology.⁵ Seizures are classified as symptomatic or reactive. The first one occurs as a consequence of structural damage of the brain (brain trauma, hydrocephalus, encephalitis, neoplasm). The second one is caused by metabolic or toxic damage. Therefore, when there is symptomatic or reactive epilepsy suspicion, but the cause cannot be identified, it is called cryptogenic.¹² It is known as idiopathic when metabolic or structural problems are ruled out and the underlying cause cannot be identified.¹²

In conformity to the crisis type and the electroencephalographic findings, three different crisis groups are recognized: a) partial (focal or local); b) generalized and c) those that cannot be classified due to a lack of data.^{12,14}

The first clinical and electroencephalographic signs in partial crisis point out the initial activation of a limited neuronal system. This kind of crisis is called simple-partial when conscience is not altered.^{8,12} When conscience is altered it is named as complex-partial.^{8,12} The incapacity to respond normally to external stimuli because of alteration in sensitivity or the cognitive capacities is known as conscience alteration.¹²

Partial seizures must alert the clinician to look for the etiology (tumors, congenital malformation, focal encephalitis) since it is more likely that they are associated with structural brain damage.⁵ However, they can also happen in IE. In this sense, it is possible that partial seizures may present as an abortive form of a generalized tonic-clonic seizure³ during treatment with antiepileptic drugs.

The first clinical sign in the generalized crisis remarks the initial compromise of the two hemispheres.^{3,12} Conscience is altered and may be the first clinical sign to be present. Mobility manifestations are bilateral and ictal electroencephalographic alterations are bilateral at the beginning, and reflex a neuronal discharge that quickly spreads to both hemispheres.¹² It is believed that this type of seizure occurs more often in dogs, but this appreciation might be derived from the fact that it is the most easily recognized by veterinarians, while other less recognized types may be unnoticed.⁵

Generalized crisis can be preceded by a period of restlessness, when the animal is quite excited or eager, behaviors such as licking, dribbling, search for hiding places, attention or straying can be observed. This type of behavior is called "aura". The aura is rarely seen before a partial crisis. The seizure event is also known as ictal and there are loops of conscience, tonic-clonic

horas o en dos o tres días.³ También llamadas convulsiones seriadas, convulsiones agudas repetitivas

Clasificación

Las convulsiones pueden clasificarse de varias maneras dependiendo del sitio donde se origina la actividad convulsiva, las áreas cerebrales afectadas, o según la etiología de la convulsión.⁵ Las convulsiones se caracterizan como sintomáticas o reactivas. Las primeras ocurren como consecuencia de un daño cerebral estructural (trauma cerebral, hidrocefalia, encefalitis, neoplasias). Las segundas son consecuencia de un daño metabólico o tóxico.¹⁴ Asimismo, a la sospecha de epilepsia sintomática o reactiva, pero cuyo origen no se identifica, se le denomina criptogénica.¹² Cuando se descarta un problema metabólico o estructural y no se identifica causa subyacente, se le conoce como idiopática.¹²

Según el tipo de crisis y los hallazgos electroencefalográficos, se reconocen tres grupos diferenciados de crisis: a) parciales (focales o locales); b) generalizadas, y c) inclasificables por falta de datos.^{12,14}

En las crisis parciales, la primera manifestación clínica y electroencefalográfica indica activación inicial de un sistema de neuronas limitado. Cuando la conciencia no se halla alterada, a este tipo de crisis se le llama parcial simple.^{8,12} Cuando está alterada se denomina parcial compleja.^{8,12} Se entiende como alteración de la conciencia la incapacidad de responder de manera normal a estímulos exógenos por alteraciones de la sensibilidad o de las capacidades cognitivas.¹²

Las convulsiones parciales deben alertar al clínico a buscar la etiología (tumores, malformaciones congénitas, encefalitis focal), ya que es más probable que se encuentren asociadas con daño cerebral estructural.⁵ Sin embargo, también pueden presentarse en EI;³ en este orden de ideas, es posible que se presenten como una forma abortiva de una convulsión tónico-clónica generalizada³ durante el tratamiento con fármacos antiepilépticos

En las crisis generalizadas la primera manifestación clínica indica el compromiso inicial de ambos hemisferios.^{3,12} La conciencia se encuentra alterada y puede ser el primer signo clínico presente. Las manifestaciones motoras son bilaterales y las alteraciones electroencefalográficas ictales son, al inicio, bilaterales y reflejan una descarga neuronal que rápidamente difunde a ambos hemisferios.¹² Se piensa que éste es el tipo de convulsión que ocurre con mayor frecuencia en perros, pero esta apreciación puede deberse a que es la más fácilmente reconocida por los veterinarios, mientras que otras menos reconocidas pueden pasar desapercibidas.⁵

Las crisis generalizadas pueden ser precedidas por

activity and other involuntary motion events such as flexion and relaxation of the limbs (automatisms) that usually happen after the clonic phase.¹⁴ In the postictal period exhaustion, disorientation, restlessness or all the aforesaid signs can be present; it varies from minutes to days and cannot be related to the severity and length of the ictal period.¹⁴ It is common

un periodo durante el cual el animal se torna intranquilo, muy excitado o ansioso, y pueden observarse comportamientos como lamido, salivación, búsqueda de escondites, búsqueda de atención o andar sin rumbo; a ese tipo de conducta se le denomina “aura”. El aura raramente se ve antes de una crisis parcial. El evento convulsivo se conoce también como ictal y en

Cuadro 1

CLASIFICACIÓN DE LAS CONVULSIONES, SEGÚN SU APARIENCIA CLÍNICA, EN PERROS
(MODIFICADO DE BOLLINGER-SCHMITZ Y KLINE,⁸ MARCH¹⁴ Y PELLEGRINO¹²)
SEIZURE CLASSIFICATION IN DOGS, ACCORDING TO CLINICAL APPEARANCE (MODIFIED FROM
BOLLINGER-SCHMITZ AND KLINE,⁸ MARCH¹⁴ AND PELLEGRINO¹²)

Seizure classification

I. Generalized seizures:

A. Convulsive (bilateral motor signs with or without loss of conscience; *grand mal* seizures)

1. Tonic-clonic – most common
2. Tonic
3. Clonic
4. Mioclonic - rare, involuntary muscle tremors

B. Non-convulsive (usually without movement component; affected conscience; *petit mal* or absence seizures (typically human)

- Rare or rarely recognized, brief periods of loss of conscience. Animals seem to stare.
 - Atonic (falls or *drop attacks*)
-

II. Partial seizures:

A. Simple-partial:

- Frequently present unilateral focal signs without loss of conscience.
- Common movement signs, involuntary movements are usually seen in one side of the body (whiskers, ears and eyes tics).
- Autonomic signs (vomit, piloerection, pupillary dilatation, tachypnea, gurgling, incontinence, etc.)
- Psychological signs: behavioral changes (aggressiveness).
- Aura might present.

B. Complex-partial or psychomotor:

- Usually there are psychological signs with behaviors (apparent blindness, staring at the space, lack of appetite, aggressiveness, obsessive attitudes, tachypnea, fear, anorexia or hyperorexia, tremors, circle gait, movement incoordination, mandibular snaps, vocalizations, howling, uncontrollable runs, licking) and abnormal stereotypes.
- Conscience is generally affected.
- Automatisms (vomit, diarrhea) ictal or postictal.
- Temporal or frontotemporal origin and epileptogenic discharges are frequently bilateral.¹⁴

C. Partial seizures with secondary generalization (may occur with simple or complex partial seizures)

- Common.
-

to observe anxiety increase and excessive thirst, other signs as ataxia, circle walking, proprioceptive problems, dementia, transient loss of the threat reflex with or without blindness can be observed. Sight may delay hours to days to return to its preictal state.¹⁴ The presence of persistent asymmetrical neurological signs points out a structural lesion.¹⁴

The ictal phase is resumed in Table 1, according to Pellegrino,¹² March¹⁴ and Bollinger-Schmitz and Kline observations.

Etiology

One of the most important characteristics of epilepsy is the fact that there are few cases in which the etiology is known. As an example, between 55% and 85% of the human cases, the cause cannot be identified.¹⁶ Table 2^{8,12} contains common causes of canine seizures and breed predisposition.

The source of an epileptic crisis is an excessive paroxysmic discharge of a neuronal population. However, the deep mechanism of this discharge is unknown. Epileptic crisis can be shown in several circumstances: *a*) during the course of an acute, peracute or transient cerebral crisis;¹² *b*) by a discharge from a fixed cerebral lesion, as a consequence of an old aggression that formed its anatomofunctional substrate in the brain. Sometimes the facts previous to the cerebral lesion are originated by events occurred in the last two years, as in the case of epilepsy secondary to traumatism or fetal or neonatal anoxia; *c*) as an expression of an underlying progressive brain disease. Because of this, the possibility of a progressive disease, such as a tumor, must be kept in mind in front of all recurrent epilepsy. In this case the seizure might be related to the progressive lesion of the neurons around the neoplastic tissue (by edema and hemorrhage); *d*) in cases with a presumptive specific cause, but etiology is not identified (*cryptogenic epilepsy*);⁵ or *e*) with spontaneous manifestation without an apparent cause that triggers it. In such situations family IE background can be found.

In any case, epileptic seizures are self-limiting regarding the length of each episode, except when the status epilepticus is present. Most types of epilepsy happen with higher or lower frequency if the right treatment is not supplied. Causes determining the crisis onset and recurrence are still not identified, but two essential factors are postulated for generation and expression of epilepsy: the present cerebral aggression or as consequence, and the genetic conditioning.

Mechanism

It is important to clear up the epileptogenesis exact

este periodo existe pérdida de conciencia, actividad tónico-clónica y otros eventos motores involuntarios,¹⁴ como movimientos de carrera (automatismos) que generalmente vienen después de la fase clónica. La fase ictal dura entre 30 y 90 segundos en la mayoría de los casos.¹⁴ En el periodo posictal hay agotamiento, desorientación, intranquilidad o todo lo anterior, varía de minutos a días y puede no estar relacionado con la severidad y duración del periodo ictal.¹⁴ Es común observar aumento del apetito y sed excesiva, pueden ser evidentes ataxia, marcha en círculos, problemas propioceptivos, demencia, pérdida transitoria del reflejo de amenaza con o sin ceguera. La visión puede tomar de horas a días para regresar a su estado preictal.¹⁴ La presencia de signos neurológicos asimétricos persistentes indica lesión estructural.¹⁴

La fase ictal se resume en el Cuadro 1, a partir de las observaciones de Pellegrino,¹² March¹⁴ y Bollinger-Schmitz y Kline.⁹

Etiología

Uno de los aspectos importantes de la epilepsia consiste en que son pocos los casos en que se conoce su etiología. Por ejemplo, en humanos, entre 55% y 85% de los casos no se llega a precisar la causa del padecimiento.¹⁶ En el Cuadro 2^{8,12} se presentan causas comunes de convulsiones en perros y su predisposición racial.

Las crisis epilépticas se originan por una descarga paroxística excesiva de una población neuronal; sin embargo, se desconoce el mecanismo íntimo de producción de esta descarga, se sabe que las crisis epilépticas pueden manifestarse en diversas circunstancias: *a*) durante el curso de una crisis cerebral aguda, subaguda o transitoria;¹² *b*) por la descarga de una lesión cerebral fija, como secuela de una antigua agresión que formó su sustrato anatomofuncional en el cerebro. En ocasiones los antecedentes de la lesión cerebral tienen su origen en eventos que han transcurrido por lo menos dos años, como en el caso de epilepsias secundarias a traumatismos o anoxias fetales o neonatales; *c*) como expresión de una enfermedad cerebral progresiva subyacente. Por esta razón, ante toda epilepsia recurrente se debe pensar en la posibilidad de una enfermedad evolutiva; por ejemplo, un tumor; en este caso la actividad convulsiva quizá se deba a la lesión progresiva que sufren las neuronas adyacentes a la masa tumoral (por edema y hemorragia); *d*) en casos en que se presume una causa específica, pero no se identifica la etiología (*epilepsia criptogénica*);⁵ o *e*) con manifestación espontánea, sin causa aparente que la desencadene. En situaciones como ésta pueden encontrarse antecedentes familiares de EI.

Cuadro 2

CAUSAS COMUNES DE CONVULSIONES EN PERROS ¹² Y PREDISPOSICIÓN RACIAL ⁸		
COMMON SEIZURE CAUSES IN DOGS ¹² AND BREED PREDISPOSITON ⁸		
<i>Intracranial causes</i>		<i>Age at appearance the first crisis</i>
IE	German Shepherd, Saint Bernard, Irish Setter, Golden Retriever, Keeshond, Labrador Retriever, Siberian Husky, Cocker Spaniel, Beagle, Standard and Miniature Poodle, Wire Fox Terrier, Border Collie	1-5 years
Idiopathic conditions	“Frenetic” Springer Spaniel Syndrome: Springer Spaniel, Golden Retriever	3 months to 3 years
Symptomatic Epilepsy	Inherited or congenital problems	
	Hydrocephalus: Chihuahua, Boston Terrier, Maltese, Yorkshire Terrier, Chow Chow, Pomeranian, Toy Poodle	
	Lissencephaly: Lhasa Apso, Wire Fox Terrier, Irish Setter	< 1 year
	Porencephalus	
	Storage metabolic diseases (lysosomic storage diseases): Beagle, Basset Hound, Poodle, English Setter, Chihuahua, Spaniels, Short Hair German Pointer	
	Primary neoplasm	≥ 5 years
	Meningiomas: Dolichocephalic breeds	> 5 years
	Glial cell tumors: Brachiocephalic breeds	
	Secondary neoplasm (metastasic brain tumors)	> 5 years
	Parasites: aberrant migrations of <i>Cuterebra</i> or <i>Dirofilaria</i>	Any age
	Inflammatory: Distemper	Any age, but usually 1 year
	Rabies	
	Fungal encephalitis: mainly large breeds	> 1 year
	Protozoan encephalitis	Any age
	Bacterial encephalitis	
	Rickettsial meningoencephalitis	
	Toxoplasmosis	1-8 years
	Granulomatous meningoencephalitis: any breed, especially Poodle and Terrier	
	Pug encephalitis	1-7 years
	Cranioencephalic trauma	Any age
	Vasculopathies (ischemia)	Any age, > 5 years
	Arteriovenous malformations	Young dogs
Nutritional deficiencies (thiamine)	Any age	
Cryptogenic epilepsy	Any age (mainly < 1 year and > 5 years)	
<i>Intracranial causes</i>		<i>Age at appearance the fist crisis</i>
Special syndromes	Metabolic	
	Hypoglycemia (diet): Toy Breeds	< 1 year
	Hypoglycemia (insulinoma)	> 5 years
	Hypocalcemia	
	Hepatic encephalopathy	Any age, > 1 year
	Congenital portocaval anastomosis (Yorkshire Terrier, Miniature Schnauzer, Lhasa Apso, Shih Tzu, Retrievers, Irish Setter, Wolfhound)	>5 years
	Hyperlipoproteinemia	< 1 year
	Uremic crisis	
	Hypoxia	
	Erythrocytosis	>1 year
	Hyperlipidaemia: Miniature Schnauzer	Any age
		2-7 years
	Toxic	Any age
	Lead, organophosphates, ethylene glycol, organochlorides, carbamates, strychnine, methaldehyde, etc.	

mechanism.^{14,15} Most of what is known about epilepsy has emerged from studies on partial seizures or partial seizures with secondary generalization as a consequence of structural cerebral damage.¹⁴ Some of the causing mechanisms of epileptic seizures are now described.

Seizures result from an increase in neuronal excitability or synchronization. Changes in the normal excitability of the neuronal circuits, due to a progressive increase in neuronal excitability, recurrent excitement or deficient inhibition, may promote epileptiform activity.¹⁴

Focal epileptogenesis originates from the capacity of certain neuronal populations to create synchronic and high frequency excessive electric discharges that represent a prominent and wide electric field associated with protracted depolarizing changes in the cell-membrane potential and action-potential paroxysms in big neuronal groups.¹² Small areas of the cerebral cortex work with abnormal activity like a generating focus of seizures that spread to other regions synoptically connected.¹ Focal epileptic discharges are originated by interaction of several factors that include the properties of certain neuronal subpopulations (e. g., in hippocampus and neocortex) to act as pacemaker for spontaneous epileptiform events, excitatory synapse between neurons of the epileptogenic region, the reduction of control inhibitory-mechanisms as consequence of the availability exhaustion of the extracellular Cl^- and decrease of the inhibitory action of the gamma-amino butyric acid (GABA) in the presynapse.¹² Inhibition is considered as a basic mechanism of neuronal function. These local and regional inhibitory circuits control the activity inside the cerebral cortex and avoid abnormal spread of the excitatory activity under normal circumstances.¹⁴

When the neural tissue has epileptic activity it presents a significant decrease of the inhibitory mechanisms. Actually, there are studies that suggest that the paroxystic activity usually is slowed or blocked by the synaptic inhibition and that, whatever the cause, decrease of the power of the inhibitory neural control is the main cause of the convulsive crisis in the hippocampus and other brain structures.¹⁷ It has been found that the epileptic brain has GABAergic receptors with abnormal behavior that impede the inhibitory transmission and increase seizure susceptibility in humans with epilepsy from the temporal lobe.¹⁸ In this kind of situation, it has been found that GABA has aberrant activity and behaves as an excitatory neurotransmitter.¹⁹

The normal activity creates plastic changes in the cortical circuits that are factors fundamental for the pathogenesis of the disease.¹ It is acknowledged that seizures without control might cause excitement-toxi-

En todos los casos, las convulsiones epilépticas son autolimitantes en cuanto a la duración de cada episodio, excepto cuando ocurre *status epilepticus*. La mayoría de las formas de epilepsia recurren con mayor o menor frecuencia, a no ser que se traten de modo adecuado. Las causas que determinan la aparición de la crisis y su recurrencia aún no están esclarecidas, pero se postula que hay dos factores esenciales en la producción y expresión de la epilepsia: la agresión cerebral presente o como secuela, y el condicionamiento genético.

Mecanismo

Es importante aclarar que se desconoce el mecanismo preciso de la epileptogénesis.^{14,16} La mayor parte del conocimiento de la epilepsia se ha generado a partir de estudios de convulsiones parciales o convulsiones parciales con generalización secundaria como consecuencia de daño cerebrocortical estructural.¹⁴ A continuación se describen algunos de los mecanismos causantes de convulsiones epilépticas.

Las convulsiones son resultado de un aumento en la excitabilidad o sincronización neuronal. Los cambios en la excitabilidad normal de circuitos neuronales por aumento de la excitabilidad neuronal progresiva, aumento de excitación recurrente, o deficiente inhibición, pueden propiciar actividad epileptiforme.¹⁴

La epileptogénesis focal se debe a la capacidad de ciertas poblaciones neuronales de generar descargas eléctricas excesivas, sincrónicas y de alta frecuencia que representan un campo eléctrico prominente y de gran amplitud asociado con cambios despolarizantes prolongados en el potencial de membrana celular y paroxismos de potenciales de acción en grandes grupos de neuronas.¹² Pequeñas áreas de la corteza cerebral funcionan con actividad anormal como focos generadores de convulsiones que se esparcen a otras regiones conectadas sinópticamente.¹ Las descargas epileptogénicas focales se originan por la interacción de varios factores que incluyen las propiedades de ciertas subpoblaciones neuronales (por ejemplo, en el hipocampo y en la neocorteza) de actuar como marcapasos para eventos epileptiformes espontáneos, sinapsis excitatorias entre las neuronas de la región epileptogénica, la reducción de mecanismos inhibitorios de control como consecuencia del agotamiento de la disponibilidad de Cl^- extracelular y por disminución de la acción inhibitoria del ácido gammaaminobutírico (GABA) en la presinapsis.¹² La inhibición es considerada como un mecanismo básico de funcionamiento neural. En circunstancias normales, estos circuitos inhibitorios locales y regionales modulan la actividad dentro de la corteza cerebral y previenen la propagación anormal de la actividad excitatoria.¹⁴

city;^{14,20} i.e., it has been observed that repeated and intense seizures damage other neuronal groups. The aforesaid is partially caused by the ability of glutamate and the compounds related to it, to destroy neurons by prolonged excitatory synaptic transmission. Normally, the glutamate concentration released in the synaptic spaces increases up to 1 mM approximately, but these levels are only sustained during a few milliseconds. In case glutamate levels were abnormally elevated in the synaptic spaces, the excessive activation of glutamate neuronal receptors might over-excite neurons until cellular death is caused.¹

GABA is the most potent inhibitory neurotransmitter in the brain and produces inhibitory postsynaptic potentials (IPSP) when it joins to GABA-receptors. GABA_B receptors are linked to potassium channels in dendrites; there also are potassium channels dependent on calcium in the axonal and dendritic processes.¹⁴ Furthermore, chloride channels associated to GABA_A receptors in the soma provoke rapid hyperpolarization throughout chloride income to the cell causing an IPSP. Potassium channels dependent of GABA_B receptors in the dendritic cone also cause neuron hyperpolarization.

Seizure pathogenesis

Partial seizures

In this type of events electrophysiological records of individual neurons in an epileptic focus reveal periods of exaggerated and prolonged depolarization, which is named as paroxysmic depolarization (PD), that is the beginning of a convulsive discharge since it is the moment when neurons are easily excitable (Figure 1).²¹ It is thought that it originates in neuron dendrites throughout calcium income by voltage-dependent calcium channels and sodium income by non-N methyl-D-aspartate (NMDA). These calcium-dependent events are also responsible for spike discharges that put on top PD. Intracellular spikes represent action potential that generates from dendritic processes. The PD is followed by a hyperpolarization spike phase during the period between seizures or interictal state, after the depolarization provoked by potassium outcome throughout voltage-dependent calcium channels and inhibitory feedback of the neuron (mediated by GABA_A and GABA_B receptors). The synchronic activity of many epileptogenic neurons and the lack of normal inhibitory systems during the interictal to ictal transition-period cause disappearing of the hyperpolarization phase and appearance of repetitive neuronal depolarizations and spike behaviors.¹⁴ This phenomenon is depicted in Figure 2.

A focal zone of hyperexcitable neurons suggests

Cuando hay actividad epiléptica el tejido neural presenta disminución significativa de los mecanismos inhibitorios. De hecho existen estudios que proponen que la actividad paroxística normalmente está frenada o bloqueada por la inhibición sináptica y que la disminución, por cualquier causa, de la potencia del control neural inhibitorio es causa primaria de las crisis convulsivas en el hipocampo y en otras estructuras cerebrales.¹⁷ Se ha descubierto que el cerebro epiléptico tiene receptores GABAérgicos con comportamiento anormal que impiden la transmisión inhibitoria y pueden incrementar la susceptibilidad de convulsionar en humanos con epilepsia del lóbulo temporal¹⁸ y se ha visto también que en circunstancias como ésta el GABA tiene actividad aberrante y se comporta como un neurotransmisor excitatorio.¹⁹

La actividad anormal genera cambios plásticos en los circuitos corticales, estos factores son fundamentales para la patogenia de la enfermedad.¹ Se reconoce que las convulsiones sin control pueden ocasionar excitotoxicidad.^{14,20} Esto es, se ha visto que las convulsiones repetidas e intensas dañan a otros grupos neuronales. Lo anterior se debe, al menos en parte, a la habilidad del glutamato y a compuestos relacionados con éste para destruir neuronas por transmisión sináptica excitatoria prolongada. De manera normal, la concentración de glutamato liberado en los espacios sinápticos se eleva a aproximadamente 1 mM, pero permanece a esa concentración sólo durante algunos milisegundos. En caso de que haya niveles anormalmente elevados en los espacios sinápticos, la activación excesiva de receptores neuronales para glutamato podrán sobreexcitar a las neuronas hasta ocasionar muerte celular.¹

El GABA es el neurotransmisor inhibitorio más importante en el cerebro y ocasiona potenciales post-sinápticos inhibitorios (PPSI) cuando se liga con los receptores GABA. Los receptores GABA_B se encuentran ligados a canales de potasio en las dendritas, también existen canales para potasio dependientes de calcio en los procesos axonales y dendríticos.¹⁴ Asimismo, en el soma, canales para cloro unidos a receptores GABA_A provocan hiperpolarización rápida por entrada de cloro a la célula causando un PPSI. En el cono dendrítico los canales para potasio dependientes de receptores GABA_B también causan hiperpolarización de la neurona .

Patogénesis de las convulsiones

Convulsiones parciales

En este tipo de eventos, los registros electrofisiológicos de neuronas individuales en un foco epiléptico revelan periodos de despolarización exagerada y pro-

the presence of a cluster of neurons with abnormal membrane properties and inherent triggering capacity. Even though the exact identity of this pacemaker cell population has not been still identified, this characteristic is considered as a requirement for focal epileptogenesis of neuronal subpopulations in specific regions. Pyramidal neurons in laminin V of the cerebral cortex has this characteristic of triggering under normal physiological conditions. These cells produce a series of action potentials capable of exciting the neighborhood pyramidal neurons of laminin V by subcortical projections able to recruit other regions of the brain after receiving a threshold stimulus.¹⁴ Inhibitory systems normally avoid excessive excitement of the adjacent cortical zones; nevertheless, it has been found that pyramidal neurons in these neocortical zones have a lower threshold for epileptogenesis.

On the other hand, brain damage caused by seizures can increase the inherent excitability of glutamergic neurons throughout number, spatial distribution and sensitivity alterations on the glutamate receptors, or by sensitivity changes in voltage-dependent calcium channels, so that neuronal excitability elevates.¹⁴

Since the damaged excitatory axons or those that have lost their target cells develop growth of the axonal collateral branches that form aberrant connections with other excitatory neurons or with dendritic processes of the same damaged neuron, a synaptic reorganization of the neuronal circuits can happen as well.¹⁴ The aforementioned situation creates a self-spreading system. Furthermore, even though the GABAergic systems limit time and anatomical extension of the exci-

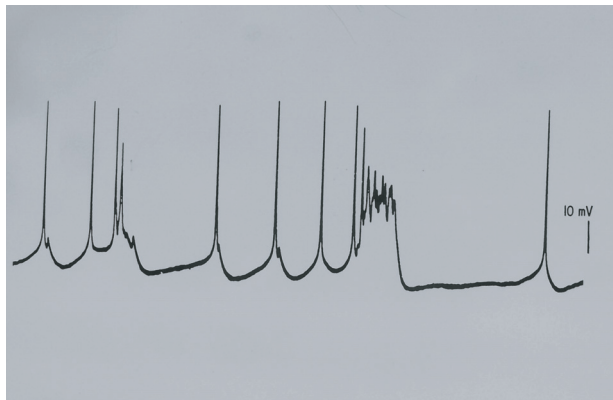


Figura 1: Registro de la actividad intracelular de una neurona. Se obtuvo la actividad espontánea hasta que se agregó pentilenetrazol (fármaco convulsionante) al medio extracelular (registro *in vivo*). Después de una latencia de aproximadamente 60 segundos apareció la actividad paroxística (DP).¹⁷ Autores: Solís H, Bravo J, Galindo-Morales J.

Figure 1: Record of the intracellular activity of one neuron. The spontaneous activity was obtained until pentilenetrazol was added (convulsive drug) to the intracellular environment (*in vivo* record). Paroxystic activity appeared after a latency of approximately 60 seconds (DP).¹⁷ Authors: Solis H, Bravo J, Galindo-Morales J.

longada, ésta se denomina despolarización paroxística (DP), que es el inicio de la descarga convulsiva, ya que es el momento en que las neuronas son fácilmente excitables (Figura 1).²¹ Se cree que se origina en las dendritas de la neurona mediante la entrada de calcio por canales de calcio dependientes de voltaje y entrada de sodio por canales de tipo no N metil-d-aspartato (NMDA). Estos eventos, dependientes del calcio, son también responsables de las descargas en espiga que se superponen al DP. Estas espigas intracelulares representan potenciales de acción que se generan en procesos dendríticos. Durante el periodo entre convulsiones o estado interictal, el DP es seguido por una fase de espiga de hiperpolarización, posterior a la despolarización, provocada por salida de potasio a través de canales de calcio dependientes de voltaje y retroalimentación inhibitoria de la neurona (mediada por receptores GABA_A y GABA_B). Durante la transición del periodo interictal al ictal, la actividad sincrónica de muchas neuronas epileptogénicas y la falla de sistemas inhibitorios normales provocan la desaparición de la fase de hiperpolarización y la aparición de despolarizaciones neuronales repetitivas y de comportamientos de espiga.¹⁴ Este fenómeno se esquematiza en la Figura 2.

Una zona focal de neuronas hiperexcitables sugiere presencia de agregado de neuronas con propiedades de membranas anormales y capacidad inherente de disparo. Aunque no se ha identificado la identidad exacta de esta población de células marcapasos, se considera esta propiedad como requisito para la epileptogénesis focal de subpoblaciones neuronales en regiones específicas. Las neuronas piramidales en la lámina V de la corteza cerebral tienen esta característica de disparo bajo condiciones fisiológicas normales. Después de recibir un estímulo umbral, estas células producen una serie de potenciales de acción capaces de excitar neuronas piramidales vecinas de la lámina V y por medio de proyecciones subcorticales son capaces de reclutar otras regiones del cerebro.¹⁴ De manera normal, los sistemas inhibitorios previenen la

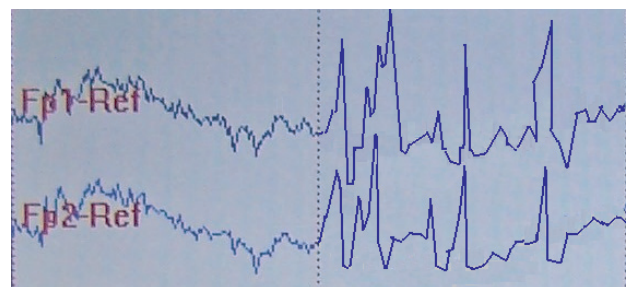


Figura 2: Despolarizaciones neuronales repetitivas y espigas en un registro electroencefalográfico (EEG). Autor: Goiz-Márquez G.

Figure 2: Repetitive neuronal depolarizations and spikes in an electroencephalographic (EEG) record. Author: Goiz-Marquez G.

tatory events, brain damage (by hypoxia, trauma, and ischemia) is associated with progressive function and morphological loss of neurons, along with inhibitory synapses. There is loss of GABAergic neurons with reduction of the GABA levels in tissues and cerebrospinal fluid, as well as decrease of expression and sensitivity of GABA receptors.¹⁴ GABAergic dysfunction facilitates conversion of a neuron that intermittently forms spikes to the interictal state of a neuron that repeatedly triggers in the ictal state.

There are other mechanisms that contribute to recruitment and synchronization of excitatory neurons. The presence of increased potassium extracellular levels created by failure of the Na-K ATPase pump, present after the excessive neuronal activity, induces depolarization of nearby axonal terminals and reduces potassium outcome during the hyperpolarization phase following the PD. Blockage of potassium outcome increases PD length and allows the quicker presence of spikes.¹⁴ Moreover, there is also a bad recapture of the glutamate accumulated in the excitatory synapses because of failure in re-capturing this neurotransmitter by astrocytes. In this sense, large depolarizing currents from peacemaker neurons are able to spread to nearby neurons by direct discharge passage between close cells regardless of them being connected.¹⁴

Recruitment of additional neuronal population is a dynamic process. Convulsive disorder progression can occur throughout mechanisms such as long term potentiation (LTP) or phenomena as kindling that applies to the neuron excitability increment and the potential necessary for convulsive activity in regions not initially affected by repeated stimulation.⁸ Persistent excitatory stimuli (experimental or not) in cortical areas connected to the primary focus reinforce excitatory synapses and may cause appearance of new autonomous epileptogenic focuses by additional neuronal recruitment. If the secondary focus develops in a homologous cerebrocortical area in the opposite hemisphere, it is known as "mirror focus".^{8,14} This focus can develop epileptic activity independently of the primary focus.⁸

Generalized seizures

Primary generalized seizures involve both hemispheres in a diffuse and symmetric fashion, since the beginning until the end of the episode. It is suggested that the origin is located in the cerebral cortex as primary generator of generalized tonic-clonic seizures.¹⁴ Nevertheless, the absence of evident histological lesions in the generalized IE has been the major obstacle in understanding this disease. There are reports about the lack of lesions in the brain of dogs with IE,

excitación excesiva de las zonas corticales adyacentes, pero se ha encontrado que las neuronas piramidales en estas zonas neocorticales poseen el umbral más bajo para la epileptogénesis.

Por otro lado, el daño cerebral causado por las convulsiones puede aumentar la excitabilidad inherente de las neuronas glutaminérgicas por alteración en el número, distribución espacial y sensibilidad de los receptores para glutamato, o por alteración de la sensibilidad de los canales para calcio dependientes de voltaje y, en consecuencia, incrementar la excitabilidad neuronal.¹⁴

También puede ocurrir una reorganización sináptica en los circuitos neuronales, ya que en los axones excitatorios dañados o en aquellos que han perdido sus células blanco, se desarrolla el crecimiento de ramas colaterales axonales que forman conexiones aberrantes con otras neuronas excitatorias o con procesos dendríticos de la misma neurona que sufrió el daño.¹⁴ Esto último genera un sistema autopropagante. Más aún, aunque los sistemas GABAérgicos limitan el tiempo y la extensión anatómica de los eventos excitatorios, el daño cerebral (por hipoxia, trauma, isquemia) está asociado con pérdida funcional y morfológica progresiva de neuronas, así como con sinapsis inhibitorias. Hay pérdida de neuronas GABAérgicas con reducción de las concentraciones de GABA en tejidos y en líquido cefalorraquídeo, así como disminución de la expresión y sensibilidad de receptores GABA.¹⁴ La disfunción GABAérgica facilita la conversión de una neurona que forma espigas intermitentemente en el estado interictal a una neurona que dispara de manera repetida en el estado ictal.

Hay otros mecanismos que contribuyen al reclutamiento y sincronización de neuronas excitatorias. La presencia de niveles extracelulares elevados de potasio generada por fallas en el funcionamiento de la bomba Na-K ATPasa, que se presentan después de la actividad neuronal excesiva, induce despolarizaciones de terminales axónicas vecinas y reduce la salida de potasio durante la fase de hiperpolarización que le sigue a la DP. El bloqueo de la salida de potasio aumenta la duración del DP y permite que se presenten espigas más rápidamente.¹⁴ Además, también hay mala recaptación de glutamato acumulado en las sinapsis excitatorias debido a fallas en la recaptación de este neurotransmisor por parte de los astrocitos. Asimismo, para el caso de que existan grandes corrientes despolarizantes generadas por neuronas marcapasos, pueden expandirse a neuronas vecinas por paso directo de descargas entre células cercanas sin necesidad de que se encuentren conectadas.¹⁴

El reclutamiento de poblaciones neuronales adicionales es un proceso dinámico. La progresión de desórdenes convulsivos puede ocurrir por mecanis-

even with *status epilepticus*. Even though perivascular hemorrhages have been found in the cerebral cortex, these are attributed to the final convulsive attack and as the cause of seizures.²² Still, geometrical neuronal changes or neuronal connectivity alterations can exist. An example of multifocal morphological abnormality in some epileptic patients is cortical dysplasia or microdysgenesis, characterized by abnormal accumulations without order of the pyramidal cells in the grey cortical zones and in the ectopic neuronal zones in abnormal localizations. The recurrent and abnormal connections between these neuronal groups theoretically might cause paroxysmic epileptiform discharges. Another neuroanatomical explanation for generalized seizures is the primary loss of inhibitory neurons and their connections.¹⁴

Neurochemical functional defects may happen along with synaptic ones; e.g. reduced GABA concentrations have been found in the cerebrospinal fluid²³ of epileptic dogs, but it is unknown if it is the cause or consequence of recurrent seizures.²³ It has also been suggested that elevated glutamate and aspartate values in the extracellular space might be related to seizure development.²⁰

Some functional deficits in membrane receptors and ionic channels at the synapse level can alter intrinsic neuronal excitability. For example, a diffuse dysfunction of the voltage-dependent ionic channels or ligands can predispose to seizures. Therefore, sensitivity increase of the glutamate receptors and decreased sensitivity of GABA receptors can produce dynamic changes that occur in the epileptic focuses because of a recurrent synaptic activity. During the transition of a single seizure to a *status epilepticus*, it has been observed that GABA_A receptors move from the synaptic membrane to the cytoplasm, where they do not have functional activity. This reduces GABA_A receptor numbers available to join to GABA of GABAergic drugs and can also explain the pharmacological time-dependent resistance to benzodiazepines, along with the seizure tendency to be self-sustained.²⁴ There are also AMPA and NMDA receptor subunits that move from sub-synaptic sites to the synaptic membrane, causing higher excitability and might explain sensitivity to blockers of NMDA receptors that persists during the *status epilepticus*.²⁴

The aforementioned changes can also occur during brain development. In this period there are axons and axonal collaterals that are normally over-expressed, which favors the formation of exuberant and aberrant excitatory projections, followed by an extensive remodeling due to reinforcement and weakening dependent on the activity of these neuronal routes. If a mistake in brain development causes retention of these redundant excitatory routes, a hyperexcitability

como la potenciación a largo plazo (LTP) o fenómenos como el *kindling*, que se refiere al incremento de excitabilidad de neuronas y el potencial para que ocurra actividad convulsiva en regiones no afectadas inicialmente con estimulación repetida.⁸ Los estímulos excitatorios persistentes (experimentales o no) en áreas corticales conectadas al foco primario, refuerzan las sinapsis excitatorias y pueden ocasionar la aparición de nuevos focos epileptogénicos autónomos por reclutamiento neuronal adicional. Si el foco secundario se desarrolla en un área cerebrocortical homóloga en el hemisferio opuesto, se le conoce como "foco de espejo".^{8,14} Este foco puede desarrollar actividad epiléptica independiente del foco primario.⁸

Convulsiones generalizadas

Las convulsiones generalizadas primarias involucran ambos hemisferios de manera difusa y simétrica, desde el inicio hasta la terminación del episodio. Se postula un origen en la corteza cerebral como generador primario de convulsiones tónico-clónicas generalizadas.¹⁴ Sin embargo, la ausencia de lesiones histológicas obvias en la EI generalizada ha sido el mayor obstáculo en el entendimiento de ese padecimiento. Hay informes en los cuales no se han encontrado lesiones en el cerebro de perros con EI, aun con *status epilepticus*. Aunque se han descubierto hemorragias perivasculares en la corteza cerebelar, éstas se atribuyen al ataque convulsivo final y como causantes de las convulsiones.²² Sin embargo, pueden existir cambios neuronales geométricos o en la conectividad neuronal. Un ejemplo de anormalidad morfológica multifocal en algunos pacientes epilépticos es la displasia cortical o microdisgénesis, que se caracteriza por amontonamiento anormal de células piramidales en zonas corticales grises y zonas de neuronas ectópicas en localizaciones anormales. En teoría, las conexiones recurrentes y anormales entre estos grupos de neuronas pueden ocasionar descargas epileptiformes paroxísticas. Otra explicación neuroanatómica para las convulsiones generalizadas es la pérdida primaria de neuronas inhibitorias y de sus conexiones.¹⁴

Concurrentemente puede haber defectos funcionales neuroquímicos o sinápticos. Por ejemplo, se han encontrado concentraciones reducidas de GABA en el líquido cefalorraquídeo²³ de perros epilépticos, pero se desconoce si esto es causa o consecuencia de las convulsiones recurrentes.²³ También se ha propuesto que valores elevados de glutamato y aspartato en el espacio extracelular pueden estar relacionados con el desarrollo de convulsiones.²⁰

Ciertos déficits funcionales a nivel de las sinapsis, en receptores de membranas y canales iónicos, pueden alterar la excitabilidad neuronal intrínseca. Por ejem-

state may develop. In this sense, the redundant and recurrent excitatory activity might strengthen excitatory synapses and depresses the inhibitory ones, as in the partial epilepsy case, increasing even more the cerebral cortex excitability. In fact, it is suggested that defects in ionic channels or development that affect the cerebral cortex in a diffuse fashion are the most probable causes of primary epilepsy cases.¹⁴

Excessive and persistent glutamate release starts a waterfall of intracellular events calcium-mediated that derives in neuronal excitement-toxicity^{1,20} in hippocampus, amygdala, neocortex and thalamus. Neuronal dysfunction and cellular death in these vulnerable brain areas are common consequences after prolonged convulsive activity.

Convulsive threshold and seizure description

The convulsive threshold is determined by the excitability state in rest, by the pre-existent neuronal synchronization and the easiness or quickness in which it can be altered. Thus the easiness to induce seizures varies among animals. A low threshold is related to the combination of an elevated excitability stage and low neuronal synchronization, an increased potential to remark excitement and neuronal synchronization, even more, plus a low requirement of modification of the basal state.³

Idiopathic epilepsy

According to literature, IE is generalized^{8,11} and symmetrical since the beginning^{11,25,26} in most of the cases (80%-90%). Tonic-clonic seizures with conscience loss (grand mal) are recurrent in dogs.^{3,8} Seizures have four phases: *a*) prodromic phase (that precedes the seizure by hours or even days)²⁷ that is a long term indication of a coming seizure and that in dogs can be shown as restlessness or barking without control;¹³ *b*) aura or preictal phase (that lasts minutes to hours and also is defined as the initial seizure sensation before any visual signs and that are caused by the initial abnormal electric activity in the brain);¹³ *c*) *Ictus* (seizure as such) and *d*) postictal phase (that lasts minutes to hours)²⁷ that is characterized by transient clinical abnormalities in the brain function that are caused by the ictus seriousness.¹³ The interictal period is the time between the resolutions of any postictal sign and the beginning of the next ictus. Periods without seizures can last days or months.¹⁰

Prodrom pathophysiology is still not understood, but, in contrast to auras, the length is longer and is not associated with abnormal electroencephalographic activity.¹³ Epileptic people describe several sensations

pló, una disfunción difusa de canales iónicos dependientes de voltaje o de ligandos puede predisponer a convulsiones. Así, un aumento en la sensibilidad de los receptores para glutamato y disminución de la sensibilidad de receptores GABA puede producir cambios dinámicos que ocurren en los focos epilépticos a causa de actividad sináptica recurrente. Se ha observado que en la transición de una convulsión única a *status epilepticus* autosostenido, los receptores GABA_A se mueven de la membrana sináptica al citoplasma, donde no poseen actividad funcional. Esto reduce el número de receptores GABA_A disponibles para unirse con GABA o fármacos GABAérgicos y puede explicar la resistencia farmacológica a las benzodiazepinas, dependiente de tiempo, al igual que la tendencia de las convulsiones a ser autosostenidas.²⁴ También hay subunidades de receptores AMPA y NMDA que se mueven de sitios subsinápticos a la membrana sináptica, causan mayor hiperexcitabilidad y posiblemente explican la sensibilidad a bloqueadores de receptores NMDA que persiste durante el *status epilepticus*.²⁴

Estos cambios pueden ocurrir también durante el desarrollo cerebral. Normalmente, durante éste hay axones y colaterales axónicos que están sobreexpresados, ello propicia la formación de proyecciones excitatorias exuberantes y aberrantes, seguida de una remodelación extensiva debido a reforzamiento y debilitamiento dependiente de actividad de estas rutas neuronales. Si un error en el desarrollo cerebral causa retención de estas rutas excitatorias redundantes, puede desarrollarse un estado de hiperexcitabilidad. De esta manera, al igual que en el caso de la epilepsia parcial, la actividad excitatoria redundante y recurrente podría potencializar las sinapsis excitatorias y deprimir las inhibitorias, aumentando aún más la excitabilidad de la corteza cerebral. De hecho, se postula que defectos en los canales iónicos o defectos en el desarrollo que afecten la corteza cerebral de manera difusa son la causa más probable de los casos de epilepsia primaria.¹⁴

La liberación excesiva y persistente de glutamato inicia una cascada de eventos intracelulares mediados por calcio que llevan a la excitotoxicidad neuronal,²⁰ en el hipocampo, amígdala, neocorteza y tálamo. La disfunción neuronal y muerte celular en estas áreas vulnerables del cerebro son consecuencia común después de la actividad convulsiva prolongada.

Umbral convulsivo y descripción de las convulsiones

El umbral convulsivo está determinado por el estado de excitabilidad en reposo, por la sincronización neuronal preexistente y por la facilidad o rapidez con la que pueda ser alterado, de tal suerte que la facilidad

during auras, including fainting, ticking and anxiety, but usually the aura is subjective, hard to characterize in dogs.¹³ However, a lot of owners notice that their pets behave oddly before a seizure and may hide, be restless or vomit.¹³ There are studies that point out that this preictal period is seen in more than half, or even up to two thirds of the dogs.¹¹ It can last from seconds to an average of three hours (from 45 minutes to 12 hours¹⁰). The aura initiates while sleeping in 50% of the dogs, commonly during the night¹¹ and clinical signs include anxiety followed by fear, urination, owner search, barking without control, salivation, staring and sometimes vomit and tremors.¹⁰

It is said that most of the seizures occur within the patient's house or immediately after a resting or sleeping period and rarely when the animal is active.^{11,25} Some breeds, especially German Shepherd, Irish Setter and St. Bernard have frequent consecutive seizures followed by a postictal period with depression. It has been mentioned that control of the disease using drugs can be difficult in these breeds.^{10,11} In the same way, large breeds frequently have cluster seizures or status epilepticus, a condition hard to control.³ Likewise, some animals have a convulsive threshold lower than others. Despite most of the seizures seem to occur spontaneously, they might be favored by several factors, such as lack of sleep, failure in giving the anticonvulsive-medicine dose on time, emotional stress and metabolic-physiological alterations,¹³ like fever, hyperventilation, fatigue. Furthermore, midnight seizures frequently happen. Thus it is suggested that lethargy, sleeping without dreams and decrease in reticular formation, allow synchronization of the reverberant circuits between thalamus and cerebral cortex. Besides neuronal groups that are slightly hyperactive during wakefulness become excitable and are constantly present during sleep.⁵ Some drugs as phenothiazine (*v.gr.* acepromazine) or cyclohexylamine (*v.gr.* ketamine, tiletamine) are able to cause seizures as well in susceptible dogs.^{27,28} Furthermore, there are seizures sensible to stimuli (reflex seizures) that are triggered by themselves or specific events. The most common trigger in humans is flashing light, usually from television. Reading, certain noises and feeding can also work as triggers. In dogs seizures have been associated with noises (such as mowers), car trips or visits to the veterinarian.¹³ In these cases, time between trigger and seizure is short, usually from seconds to minutes.¹³

Dogs with IE commonly have the first seizure when they are between six and nine months or one year old.³ Nonetheless, other authors locate this event between three and five years old.^{3,5,10,11,13,15} It happens occasionally before six months of age^{3,5,10,11,13,15} and exceptionally at ten years of age.^{3,5,10,11,13,15} Due to this diversity, Jaggy

con la que se puede inducir una convulsión varía entre los animales. Un umbral bajo está ligado a la combinación de un estado de excitabilidad aumentado y baja sincronización neuronal, un potencial aumentado para realzar aún más la excitación y sincronización neuronal, añadido de un requerimiento bajo de modificación del estado basal.³

Epilepsia idiopática

Según la literatura, la EI es, en la mayoría de los casos (80%-90%), generalizada^{8,11} y simétrica desde el inicio;^{11,25,26} las convulsiones tónico-clónicas con pérdida de la conciencia (gran mal) son recurrentes en los perros.^{3,8} Las convulsiones constan de cuatro fases: *a*) la fase prodrómica (que precede a la convulsión por horas o incluso días),²⁷ que es una indicación a largo plazo de una convulsión cercana y que en perros puede presentarse como agitación o ladridos sin control;¹³ *b*) el aura o fase preictal (que dura minutos a horas y también se define como la sensación inicial de la convulsión antes de que haya signos observables y que son causadas por la actividad eléctrica anormal inicial en el cerebro);¹³ *c*) ictus (la convulsión como tal); y *d*) fase postictal (que dura minutos a horas),²⁷ que se caracteriza por anomalías clínicas transitorias en la función cerebral que son causadas por la severidad del ictus.¹³ El periodo interictal constituye el tiempo entre la resolución de cualquier signo postictal y el comienzo del siguiente ictus. Los periodos sin convulsiones pueden durar días o meses.¹⁰

La patofisiología de los prodromos aún no se ha comprendido, pero, a diferencia de las auras, aquéllos son de larga duración y no están asociados con actividad electroencefalográfica anormal.¹³ Las personas con epilepsia describen varias sensaciones durante sus auras, incluyendo mareos, cosquilleos y ansiedad, pero como generalmente el aura es subjetiva, es difícil de caracterizar en perros.¹³ Sin embargo, muchos propietarios se percatan de que sus animales se comportan de forma extraña antes de una convulsión y pueden esconderse, presentar agitación o vómitos.¹³ Hay estudios en los cuales se indica que este periodo preictal se observa en más de la mitad¹⁰ o hasta en dos terceras partes de los perros,¹¹ puede durar desde algunos segundos hasta un promedio de tres horas (de 45 minutos a 12 horas¹⁰). En 50% de los perros, esta etapa inicia mientras duermen, más comúnmente en la noche,¹¹ y los signos clínicos ordinarios incluyen ansiedad seguida de miedo, micción, búsqueda del dueño, ladridos sin control,^{6,11} salivación, mirada fija¹¹ y a veces vómito, salivación, temblores.¹⁰

Se dice que la mayoría de las convulsiones ocurren en la casa del paciente o inmediatamente después de un periodo de descanso o de sueño y rara vez cuando

and Bernardini¹¹ suggest that IE must be considered as part of the differential diagnoses for recurrent seizures in dogs any age. Actually, there are reports about Labrador Retriever puppies which parents had IE history, showing seizures between eight and nine weeks of age.³ Podell and Fenner observed that IE diagnosis was statistically more probable in large breed dogs (> 15 kg) between one and five years of age, or when the interval between the first and second seizure was higher than four weeks. The tonic-clonic type named as grand mal is the most common type of seizure in dogs.^{5,10,11,13,15} Even though it is probable that the aforesaid is derived from the fact that this type of seizure is more easy to identify by veterinarians.⁵ In one study it was observed that more than 25% of the analyzed cases showed generalized or partial seizures without loss of conscience. Focal EEG abnormalities were also observed; therefore, the authors believe that IE pathophysiology is not uniform and thus several phenotypical expressions can exist.¹¹ The first part of the generalized seizure type grand mal is the tonic one, during which there is sustained muscle contraction. The animal usually loses conscience and falls on one side into opisthotonus with the limbs extended and irregular or absent breathing and cyanosis, salivation, defecation and urination are very common to occur. The tonic phase lasts around one minute and is followed by the clonic phase, during which there are rhythmical muscle contractions, denoted as row movements or limb tugs and chewing movements. Other signs described during this phase are defecation, general tremors, mydriatic pupils and vomit.¹¹ The length of this phase varies,^{11,13} and durations between 30 seconds to five minutes have been described, rarely more than ten minutes.¹¹ Some animals present milder tonic-clonic seizures that do not include conscience loss.^{10,11} Absence crisis are common in humans, but rare or barely known in veterinary medicine.³⁰ Some individuals show more than one type of seizure.^{10,11,13,15}

Tonic is another type of generalized seizure, in which movements limit to muscle stiffness without the clonic phase.^{10,11} The clonic seizures are the least common type, in which there are no tonic component. Atonic seizures include a brief and sudden loss of muscle tone. Mioclonic seizures are characterized by brief muscle contractions that can generalize or be confined to individual muscle groups.³⁰

Regarding focal or partial seizures, any part of the body can be involved depending on the brain region that is affected. Asymmetrical movements or sensorial signs can be observed, such as rhythmical contractions of the facial or chewing muscles, licking or chewing a part of the body or "fly-catching" seizures.^{5,10,13,15} Focal seizures have been described in dogs, denoted by autonomic signs as vomit, diarrhea or apparent abdominal

el animal está activo.^{11,25} Algunas razas, en especial Pastor Alemán, Setter Irlandés y San Bernardo, tienen frecuentemente convulsiones seguidas y luego un periodo posictal con depresión; se ha mencionado que en estas razas puede ser difícil controlar el padecimiento con medicación.^{10,11} De la misma manera, las razas grandes frecuentemente presentan convulsiones en racimo o *status epilepticus*, una condición que puede ser difícil de controlar.³ Asimismo, algunos animales tienen un umbral convulsivo más bajo que otros. Aunque la mayoría de las convulsiones parecen ocurrir de manera espontánea, pueden ser propiciadas por varios factores, como privación de sueño, falta de administración de una dosis de anticonvulsivo a la hora necesaria, estrés emocional y alteraciones metabólico-fisiológicas,¹³ como fiebre, hiperventilación, fatiga. Además, es frecuente que se presenten las convulsiones a mitad de la noche; se sugiere que el letargo, el dormir sin ensoñaciones y la disminución de la actividad en la formación reticular, permiten la sincronización de circuitos reverberantes entre el tálamo y la corteza cerebral, además de que grupos neuronales que están levemente hiperactivos durante la vigilia se vuelven excitables y se presentan constantemente durante el sueño.⁵ Algunos fármacos como las fenotiacinas (*v.gr.*, acepromacina) o las ciclohexilaminas (*v.gr.*, ketamina, tiletamina) también pueden provocar convulsiones en perros susceptibles.^{27,28} Además, existen convulsiones sensibles a estímulos (convulsiones reflejas) que son desencadenadas por ellos o por eventos específicos. En humanos, el desencadenador más común es la luz centelleante, usualmente proveniente de la televisión; pero también pueden ser otros como la lectura, algunos sonidos, alimentarse, y en perros se han asociado con sonidos (como motores de cortadoras de pasto), viajes en auto, o visitas al veterinario.¹³ En estos casos el tiempo entre el desencadenador y la convulsión es corto, usualmente de segundos a minutos.¹³

Comúnmente los perros con EI tienen la primera convulsión entre los seis y nueve meses o un año;³ pero otros autores sitúan este evento entre los tres y cinco años de edad.^{3,5,10,11,13,15} Ocasionalmente sucede antes de los seis meses^{3,10,11,13,15} y excepcionalmente a los diez años.^{5,10,11,13,15} Por esta diversidad, Jaggy y Bernardini¹¹ sugieren que la EI debe ser considerada como parte de los diagnósticos diferenciales de convulsiones recurrentes en perros de cualquier edad. Incluso hay informes en que cachorros de Cobrador de Labrador cuyos padres tenían historia de EI, presentaron convulsiones entre las ocho y nueve semanas de edad³ y Podell y Fenner³ observaron que el diagnóstico de EI era estadísticamente más probable en perros de raza grande (> 15 kg) entre uno y cinco años de edad, o cuando el intervalo entre la primera y segunda convul-

pain.¹³ Besides, complex focal seizures can manifest, including altered conscience and strange behaviors, such as aggression or fear without reason.^{13,31} In some cases hypersialosis might be a respond to phenobarbital treatment. Thus it has been recommended to perform EEG in all idiopathic hypersialosis cases to determine if the condition is or not from limbic origin.³² The term limbic epilepsy is synonymous of rhinencephalic compartmental psychomotor epilepsy of the temporal lobe and autonomic. There are reports on cases of canine limbic epilepsy with classical EEG changes.³²

A focal seizure may remain local or spread to other cortical areas and progress to a complex focal seizure¹⁵ or spread to both hemispheres resulting in a focal seizure with secondary generalization; this happens as quickly that the focal component is missed.¹³ Many dogs with IE have focal seizures with secondary generalization according to some authors.^{10,11,13,15}

The postictal period is characterized by fatigue, central blindness, hunger, thirst, mydriasis, disorientation, compulsive walking, staggering, fear and barking. Length is from some minutes to four or more hours.^{10,11,13,15}

The difference between tonic-clonic and purely seizures is based on the motor activity predominant during seizure. The tonic-clonic seizures have episodes of generalized increase of muscle tone, intertwined with episodes of uniform, rhythmic and rapid muscle contractions of the limbs.¹⁰ Clonic contractions of the limbs differ from automatisms in which there are coordinated running movements. The motor activity in the tonic canine seizures is characterized only by a marked, generalized and prolonged increase of the muscle tone.¹⁰

The conclusion reached is that certain factors, such as facilities, cleaning habits, season, time of the day, day of the week, weather, etc., have low importance as seizure triggering in IE patients.⁸

It is worth mentioning that the dog genome of the Boxer breed is already known and there are reports about a canine epilepsy mutation in gene *Epm2b* that causes fatal epilepsy.⁴⁰ Some dog breeds are prone to a higher IE incidence, e.g.: German Shepherd, Golden Retriever, Keeshond,³³ Beagle, Daschund, Belgium Tervuren, Labrador Retriever,^{8,10,13,34} Cocker Spaniel, Irish Setter, Miniature Schnauzer, Poodle, Sr. Bernard, Siberian Husky, Fox Terrier wire coat³ and Collie.^{3,5} Seizures generally occur in both genders with the same frequency. However, males seem more affected by IE, especially some breeds such as Golden Retriever.⁸ Certain studies point out that ratios between males and females are from 3.5:1 to 5:1.⁸ It is believed that some dogs have a low convulsive threshold that is genetically determined.^{3,8} Familiar pre-

sión era mayor a cuatro semanas. El tipo más común de convulsiones en perros son las tónico-clónicas del denominado tipo gran mal,^{5,10,11,13,15} aunque es probable que esto último se deba a que es el tipo de convulsión más fácilmente identificable por los veterinarios.⁵ En un estudio se observó que más de 25% de los casos analizados presentaban convulsiones generalizadas o parciales sin pérdida de la conciencia y también se observaron anomalías EEG focales, por lo que los autores creen que la patofisiología de la EI no es uniforme y que puede haber diferentes expresiones fenotípicas.¹¹ La primera parte de la convulsión generalizada tipo gran mal es la tónica, durante la cual hay contracción sostenida de los músculos. El animal generalmente pierde la conciencia y se cae de lado, en opistótono, con los miembros extendidos, la respiración es irregular o ausente y es común que ocurra cianosis, salivación, defecación y micción. La fase tónica dura alrededor de un minuto y es seguida por la fase clónica, durante la cual hay contracción rítmica de los músculos, que se manifiesta como movimiento de remos o tirones de los miembros y movimientos masticatorios. Otros signos que se han descrito durante esta fase son defecación, temores generalizados, pupilas midriáticas y vómito.¹¹ La duración de esta fase es variable^{11,13} y se han descrito duraciones de entre 30 segundos a cinco minutos y rara vez mayores a diez minutos.¹¹ Algunos animales sufren convulsiones tónico-clónicas más leves en las cuales no hay pérdida de conciencia.^{10,11} En humanos son comunes las crisis de ausencia, pero en medicina veterinaria son raras o poco reconocidas.³⁰ Algunos individuos tienen más de un tipo de convulsión.^{10,11,13,15}

Otro tipo de convulsión generalizada es la tónica, en la que la actividad motora consiste únicamente de rigidez muscular sin la fase clónica.^{10,11} Las menos comunes son las clónicas, en las cuales no hay componente tónico; las atónicas, donde hay una pérdida breve y súbita de tono muscular; y las mioclónicas, que se caracterizan por contracciones musculares breves que pueden generalizarse o estar confinadas a grupos musculares individuales.³⁰

En cuanto a las convulsiones focales o parciales, cualquier parte del cuerpo puede estar involucrada dependiendo de la región del cerebro que está afectada. Puede haber signos motores o sensoriales asimétricos, como contracciones rítmicas de músculos faciales o masticatorios, comportamientos en los que los perros lamen o se mastican una región del cuerpo, o convulsiones "atrapa-moscas".^{5,10,13,15} En perros también se han descrito convulsiones focales manifestadas con signos autonómicos como vómito, diarrea o dolor abdominal aparente.¹³ Además se pueden manifestar convulsiones focales complejas que incluyen conciencia alterada y comportamientos extraños,

disposition has been described for IE based on the high incidence of this disease in the aforementioned breeds.¹⁰ For example, it has been found that IE has a multifactorial recessive, autosomic heritability in Golden Retriever dogs,^{10,34} Bernese Mountain,³⁵ Vizsla,³⁶ and Springer Spaniel.³⁷ Sex-linked recessive, autosomic heritability has been described for Beagle, Collie, Keeshond, Golden Retriever and Labrador Retriever.⁸ A simple dominant heritability mode has been ruled out, since IE may jump several generations and un-affected parents can breed epileptic descendants. In a study with two litters from two IE parents, a 30% to 100% affectation was assessed.³⁸ Evidently, inbreeding might increment IE rates in descendants and also change the time that it lasts to express; puppy seizures may start before six months of age.⁸

Diagnosis

Distinguishing between IE and secondary epilepsy is difficult even for an experienced veterinary neurologist,³⁴ especially if the patient is seen for the first time. Clinical IE diagnosis is based on onset age, absence of interictal abnormalities and ruling out other causes.¹³ EEG may help confirmation.

Clinical history information is quite important to determine diagnosis.¹³ Besides general questions, the owner must be asked to describe the convulsive episode, because it is common to confuse an intermittent event with a seizure: pain, collapse due to cardiac or respiratory problems, vestibular signs and syncopes might be confused with seizures.⁸ Frequency and length of the event should be investigated, along with dog behavior between seizures.¹³

The owner must be instructed to carefully observe if the crisis is generalized since the beginning or in a secondary way.¹² The focal signs at the beginning of the seizure should also be investigated, as well as if the events occur at certain time of the day or associated to specific circumstances, such as exercise or feeding.¹³

It is important to know the dog's history regarding seizures, important diseases or traumas, vaccinal status, diet and probable exposition to toxics. It is also relevant to know about any drug given to the patient, whether it is prescribed or not, along with changes of behavior, gait, appetite, weight and sleeping habits.¹³

On the other hand, date on which the first crisis happened is very useful to start ruling out differential diagnoses. The first crisis in animals with IE commonly presents since six months⁸ to five years of age, as it was previously explained.^{8,12,13} Most of the cases start between one and three years of age.⁹ Frequency of the convulsive episodes varies from once a day to once every six months.⁸ When the crisis begin before or after that age, usually the epileptic crisis are the

como agresión o miedo sin razón.^{13,31} Existen casos de hipersialosis que responden a tratamiento con fenobarbital, por lo que se ha recomendado que en todos los casos de hipersialosis idiopática se practique EEG para determinar si la condición es o no epilepsia de origen límbico.³² El término de epilepsia límbica es sinónimo de epilepsia psicomotora, automática, rinencefálica, comportamental, del lóbulo temporal y autonómica, existen informes de casos de epilepsia límbica canina con cambios clásicos en el EEG.³²

Una convulsión focal puede permanecer localizada o esparcirse a otras áreas de la corteza y progresar a convulsión focal compleja¹⁵ o esparcirse a ambos hemisferios, resultando una convulsión focal con generalización secundaria, esto puede suceder tan rápido que no se aprecia el componente focal.¹³ Según algunos autores, muchos perros con EI sufren convulsiones focales con generalización secundaria.^{10,11,13,15}

El periodo posictal puede caracterizarse por fatiga, ceguera central, hambre y sed, midriasis, desorientación, caminar compulsivo, tambaleos, miedo y ladridos, con duración de algunos minutos hasta cuatro o más horas.^{10,11,13,15}

La diferencia entre convulsiones tónico-clónicas y puramente tónicas se basa en la actividad motora predominante durante la convulsión; aquellas donde hay episodios de aumento generalizado de tono muscular, alternados con episodios de contracción muscular uniforme, rítmica y rápida de las extremidades se definen como tónico-clónicas.¹⁰ A su vez, las contracciones clónicas de los miembros se distinguen de los automatismos, donde hay movimientos coordinados de carrera. En las convulsiones tónicas en perros, la actividad motora está caracterizada únicamente por un aumento marcado, generalizado y de larga duración del tono muscular.¹⁰

Se ha llegado a la conclusión de que factores como instalaciones, hábitos de limpieza, época del año, hora del día, día de la semana, clima, etc., son poco importantes como desencadenadores de las convulsiones en pacientes con EI.⁸

Cabe mencionar que ya se conoce el genoma del perro de raza Boxer³⁹ y hay informes de una mutación en epilepsia canina en el gen *Epm2b* que causa epilepsia fatal.⁴⁰ Algunas razas de perro tienen mayor incidencia de EI, por ejemplo: Pastor Alemán, Cobrador Dorado, Keeshond,³³ Beagle, Dachshund, Tervuren Belga, Cobrador de Labrador,^{8,10,13,34} Cocker Spaniel, Setter Irlandés, Schnauzer Miniatura, Poodle, San Bernardo, Husky Siberiano, Fox Terrier de pelo de alambre³ y Collie.^{3,5} Las convulsiones ocurren generalmente en ambos sexos con la misma frecuencia; sin embargo, los machos parecen afectados más comúnmente con EI,^{3,10,11,13,15} especialmente en algunas razas como el Cobrador Dorado.⁸ Algunos estudios indican

symptom of another primary disease.¹² These typically include inflammation, neoplasia, metabolic or vascular disorders or diseases as hyperadrenocorticism.⁹ IE is usually ruled out when seizures start before the first year of age or after five years of age, when the patient has focal crisis, if there are sudden multiple seizures or interictal abnormalities detected in the clinical history, neurological examination or laboratory tests.¹³

Likewise, it is extremely important to classify the type of crisis, because the existence of partial crisis drives diagnosis towards another primary disease or symptomatic epilepsy generally related to an intracranial disease.¹² However, certain epilepsy types with defined anatomic localization and characterized by simple partial crisis with complex symptoms (psychomotor symptoms) in which the main or only feature is aggression, might have a genetic substrate, particularly in the English Cocker Spaniel breed. This type of alterations can appear at six months of age.¹² A similar origin has been suggested to certain problems observed in English Springer Spaniel dogs, especially males, beginning between three months to four years of age. These cases are characterized by sudden biting, mydriasis and aggression against people or objects. It has been named as Springer Spaniel "frantic" syndrome. A similar case has been described in Golden Retriever dogs.¹²

Cases with positive electroencephalographic evidence of temporal lobe epilepsy with spikes in patients that have favorably responded to phenobarbital, have been described too. Because of this, limbic epilepsy has been diagnosed as a cause of the episodic dyscontrol syndrome.⁴¹ Dysfunctional signs of the autonomous nervous system have been observed in these cases, such as pupillary dilatation, salivation, gastrointestinal problems associated with aggression incidents.⁴¹ Tail-chasing in Bull Terrier dogs has been described as a convulsive problem that might be related to zinc deficiency and may be heritable.⁴² There are aberrant behavior patterns in Bull Terrier dogs that, even though they are not breed-exclusive, are prevalent in this kind of dogs.³⁰ Among these, tail-chasing, fly-catching like behaviors, aggression, trance like behaviors, fears, hyperactivity, sound sensitivity and photophobia stand out. Epileptiform activity with spikes related to these behaviors was found, and also related to hormonal changes and stress, similar to the described as temporal epilepsy in humans.³¹ Similarly, some individuals show automatisms (complex-partial crisis) at the end of generalized crisis, that are valuable to locate the epileptogenic lesion. It is also common to observe animals that control the generalized crisis by drug administration, but begin showing focal crisis changing the critic pattern. The IE diagnosis is sustained in all cases despite showing crisis focalization.¹²

que las proporciones entre machos y hembras es de 3.5:1 y hasta 5:1.8 Se cree que algunos perros tienen un umbral convulsivo bajo, que está determinado genéticamente.^{3,8} Se ha descrito predisposición familiar para la EI basada en la alta incidencia de este padecimiento en las razas mencionadas.¹⁰ Por ejemplo, se ha descubierto que la enfermedad tiene un modo de heredabilidad autosómico recesivo multifactorial en el Cobrador Dorado,^{10,34} Bernés de la Montaña,³⁵ Vizsla³⁶ y Springer Spaniel,³⁷ y un modo de heredabilidad autosómico recesivo ligado al sexo en Beagle, Collie, Keeshond, Cobrador Dorado y Cobrador de Labrador.⁸ Se ha descartado un modo de heredabilidad dominante simple, ya que el padecimiento puede saltarse varias generaciones y algunos padres no afectados pueden producir descendientes con EI. En un estudio de camadas provenientes de dos progenitores con EI se estima del 30% al 100% de afectación.³⁸ Evidentemente la consanguinidad puede incrementar la tasa de EI en los descendientes, y también cambiar el tiempo que tarda en expresarse, los cachorros pueden comenzar a convulsionar antes de los seis meses de edad.⁸

Diagnóstico

Aun para un neurólogo veterinario experimentado es difícil distinguir entre EI y epilepsia secundaria,³⁴ especialmente si el paciente se presenta por primera vez. El diagnóstico clínico de EI está basado en la edad de aparición, ausencia de anomalías interictales y exclusión de otras causas,¹³ el EEG puede auxiliar en la confirmación.

La información de la historia clínica es sumamente importante para determinar el diagnóstico.¹³ Además de las preguntas generales se debe pedir al dueño que describa el episodio convulsivo, pues es común que confundan un evento intermitente con una convulsión: el dolor, colapso debido a problemas cardiacos o respiratorios, signos vestibulares y síncope pueden ser confundidos con convulsiones.⁸ También debe investigarse la frecuencia y duración del evento, y el comportamiento del perro entre convulsiones.¹³

Se debe instruir al dueño para que observe detalladamente si la crisis es generalizada de entrada o en forma secundaria.¹² También debe preguntársele acerca de signos focales al inicio de la convulsión, así como determinar si los eventos ocurren a cierta hora del día o en asociación con ciertas circunstancias, como ejercicio o alimentación.¹³

Es importante conocer la historia del perro respecto de las convulsiones, enfermedades o traumatismos importantes, estado vacunal, dieta o posible exposición a tóxicos. También es necesario conocer acerca de cualquier medicamento de prescripción o

Figure 3 depicts one algorithm with the information that must be gathered during anamnesis and the possible diagnostic orientation. In order to facilitate diagnosing, the tests needed (essential and optional) are presented in Table 3.

A complete neurological exam¹³ must be done including conscience and behavior evaluations, locomotion, positional reaction and assessment of reflexes and cranial pairs¹² aiming to detect any persistent neurological deficit.¹³

The presence of asymmetrical neurological deficiencies (circular gait, hemiplegia, unilateral blindness, unilateral facial sensitive alterations, conscient proprioception decrease in one side of the body, etc.)^{12,13} during the interictal period, suggests the appearance of a focal intracranial lesion, as in the inflammatory, vascular or neoplastic disorders. The interpretation of a neurological exam after seizure should be done carefully, because generalized deficits as ataxia, depression or blindness might be resulted from postictal disorders and not necessarily from an underlying brain disease.¹³ Repetition of the exam may be necessary 24 to 48 hour later in these cases to verify the persistence of deficits.^{3,13}

The IE animal generally does not show any kind of neurological deficiency in the interictal period.⁸ Therefore, any abnormality during this period suggests an acquired alteration.¹²

Clinical diagnostic exams should include complete blood count, serum chemistry and urinalysis fundamentally to detect metabolic alterations.¹² Renal or hepatic failure, portacaval anastomosis and endocrine gland problems (hypothyroidism, insulinoma, etc.) might cause electrolytic imbalance (hypocalcaemia, hyperkalemia), disturbs in carbohydrate (hypoglycemia) and lipid metabolism (hypercholesterolemia, hyperlipidaemia) or toxic metabolite accumulation (ammonia, mercaptans, indols, short-chain fatty acids, biogenic amines) that clinically provoke cerebral crisis.¹²

Image studies by computed axial tomography (CAT) or magnetic resonance (MR) should be used if possible.¹² CAT is useful to discard hidden hydrocephalus and MR is the choice diagnostic tool to detect most of the structural lesions in soft tissues.³ Cranial radiography is useful for evident osseous defects or skull fractures.³

Because IE diagnosis confirmation is so difficult, detection of the cerebral crisis origin is based on identifying any primary disease. Thus IE is diagnosed by the absence of positive signs.¹²

Cerebrospinal fluid analysis is not indicated, unless the animal shows CNS inflammation signs, as active chorioretinitis, fever and neck pain.⁴

Differential diagnoses for non-epileptic paroxysmic

no que esté recibiendo el paciente, así como cambios en comportamiento, ambulación, apetito, peso y hábitos de sueño.¹³

Por otro lado, la fecha en que se presentó la primera crisis es muy útil para comenzar a restringir los diagnósticos diferenciales. En animales con EI, es común que la primera crisis se presente desde los seis meses⁸ hasta los cinco años de edad, como ya se detalló,^{8,12,13} con la mayoría de los casos iniciando entre uno y tres años de edad.⁹ La frecuencia con que ocurren los episodios convulsivos es variable, pudiendo presentarse desde una vez al día hasta una vez cada seis meses.⁸ Cuando el inicio de la crisis ocurre antes o después de esa edad, generalmente las crisis epilépticas son el síntoma de otra enfermedad primaria,¹² incluyendo típicamente los problemas inflamatorios, neoplasias, enfermedades metabólicas, vasculares o por enfermedades como hiperadrenocorticismos;⁹ se tiende a descartar EI cuando las convulsiones comienzan antes del primer año de edad o después de los cinco años, cuando el paciente sufre de crisis focales; si existe aparición súbita de múltiples convulsiones o si hay anomalías interictales detectadas dentro de la historia, examen clínico-neurológico o pruebas de laboratorio.¹³

Asimismo, es sumamente importante clasificar el tipo de crisis, ya que la existencia de crisis parciales orienta el diagnóstico hacia otra enfermedad primaria o hacia una epilepsia sintomática relacionada, por lo general, con una enfermedad intracraneal.¹² Sin embargo, ciertas epilepsias con localización anatómica definida y caracterizadas por crisis parciales simples con sintomatología compleja (psicomotoras) en las que la principal o única característica clínica es la agresividad, podrían tener un sustrato genético, particularmente en la raza Cocker Spaniel Inglés. Los trastornos de este tipo pueden aparecer a los seis meses.¹² Se ha sugerido un origen similar para ciertos problemas observados en perros de la raza Springer Spaniel Inglés, sobre todo machos, que comienzan entre los tres meses y los cuatro años de edad, y que se caracterizan por episodios de mordeduras repentinas, midriasis y agresión hacia personas u objetos. Se le ha denominado síndrome del Springer Spaniel "frenético". Un cuadro similar se ha descrito en el Cobrador Dorado.¹²

También se han descrito casos con evidencia electroencefalográfica positiva de epilepsia del lóbulo temporal, en la que se han encontrado espigas y los pacientes han respondido favorablemente al fenobarbital, por esta razón se ha diagnosticado epilepsia límbica como causa de síndrome de descontrol episódico.⁴¹ En estos casos se han observado signos de disfunción del sistema nervioso autónomo, como dilatación pupilar, salivación, problemas gastrointes-

events that might be mistaken as seizures are presented in Table 4.

Electroencephalogram (EEG)

EEG is the most important test for epilepsy diagnosis in humans. It yields evidence on the partial or generalized nature of the seizure.³ EEG is a confirmatory test for canine epilepsy despite it not being a popular technique. Recently, an electroencephalographic record system with 12 electrodes that incorporate special electrodes to obtain lines of the electric activity of the temporal region from the cortex and the paleocortex as well (piriform lobe and amygdaloid body) and the archicortex (hippocampus) has been suggested.⁴³ EEG use is intended to classify the type of crisis, quantify epileptiform discharges (and the effects of anti-epileptic drugs) and locate the epileptogenic focus.¹² It is useful when the veterinarian does not know for certain if the events are or are not convulsive.¹³ EEG has a high index for disturbance detection in symptomatic epilepsy by cerebral neoplasia, acute ischemia, cerebrovascular accidents and even by development disorders that provoke cerebrospinal fluid increase; however clinical signs might be mild.¹²

Routine EEG must be done with a minimum length of 20 to 30 minutes. Detection of interictal epileptiform paroxysmic events is difficult because of this brief period. In the case of humans, interictal events are detected in 90% of the patients by doing until four routine EEG. These values approximately agree to the clinical experience with dogs, referred by Pellegrino.¹²

Initially, it was thought that the identification of specific and diagnostic electroencephalographic abnormalities for canine IE was very difficult.^{34,44} It is said that 28% of the epileptic dogs have normal interictal EEG record.^{31,45} However, Srenk and Jaggy³⁴ found EEG abnormalities with epileptic activity features characterized by transient patterns with asymmetrical distribution and huge width and length variations. They concluded that this spindles in epileptic patients reflected neuronal discharges provoked by IE. These authors attach great importance to EEG to verify IE diagnosis.

Previously, it was thought that anesthesia should be avoided to perform EEG in epileptic dogs, considering that they may mask abnormalities.¹¹ Nonetheless, Jaggy and Bernardini¹¹ found two patterns in all cases in which recorded interictal EEG under anesthesia using medetomidine and propofol. A pattern "A" characterized by low frequency and high amplitude, and a pattern "B" with high superimposed frequency and low amplitude activity. Furthermore, 86% of the patients showed paroxysmic discharges characterized by high

tiniales asociados con incidentes de agresión.⁴¹ La persecución de cola en perros de raza Bull Terrier ha sido descrita como un problema convulsivo, que puede estar relacionado con deficiencia de zinc y ser hereditario.⁴² En los Bull Terrier existen patrones de comportamiento aberrantes que aunque no son únicos de la raza, son prevalentes en ella.³⁰ Entre éstos, destacan la persecución de cola, comportamientos de tipo cazamoscas, agresión, comportamientos parecidos a trance, miedos, hiperactividad, sensibilidad sonora y fofobia. Se ha encontrado actividad epileptiforme con espigas relacionada con estos comportamientos y también se ha asociado con cambios hormonales y estrés, similar a lo que se describe como epilepsia temporal en humanos.³¹ Asimismo, algunos individuos al término de las crisis generalizadas presentan automatismos (crisis parciales complejas) que tienen valor localizador de la lesión epileptógena. También es común observar animales que al ser medicados controlan las crisis generalizadas pero comienzan a padecer crisis focales, cambiando el patrón crítico. En todos los casos, a pesar de mostrar focalización de las crisis, se mantiene el diagnóstico de EI.¹²

En la Figura 3 se presenta un algoritmo con la información que debe ser recabada durante la anamnesis y la posible orientación diagnóstica. Para facilitar el diagnóstico se presentan las pruebas necesarias (esenciales y opcionales) en el Cuadro 3.

Se debe realizar un examen neurológico completo¹³ que incluya evaluación de conciencia y conducta, locomoción, reacciones posturales, de los reflejos y de los nervios craneales¹² para detectar cualquier déficit neurológico persistente.¹³

La presencia de deficiencias neurológicas asimétricas (marcha circular, hemiparesia, ceguera unilateral, alteraciones sensitivas faciales unilaterales, disminución en la propiocepción consciente en un lado del cuerpo, etc.)^{12,13} en el periodo interictal, sugiere la aparición de una lesión intracraneana focal, como en el caso de trastornos inflamatorios, vasculares o neoplásicos. Se debe tener cuidado al interpretar el examen neurológico después de la convulsión, ya que déficits generalizados como ataxia, depresión o ceguera pueden ser resultado de disturbios posictales y no necesariamente una enfermedad cerebral subyacente.¹³ En estos casos puede ser necesario repetir el examen de 24 a 48 horas después para ver si los déficits persisten.^{3,13}

El animal con EI no presenta, en general, ningún tipo de deficiencia neurológica en el periodo interictal;⁸ en este sentido, cualquier anomalía en dicho periodo sugiere una alteración adquirida.¹²

Los exámenes de diagnóstico clínico deben incluir hemograma, bioquímica sanguínea y urianálisis, para detectar fundamentalmente alteraciones de tipo

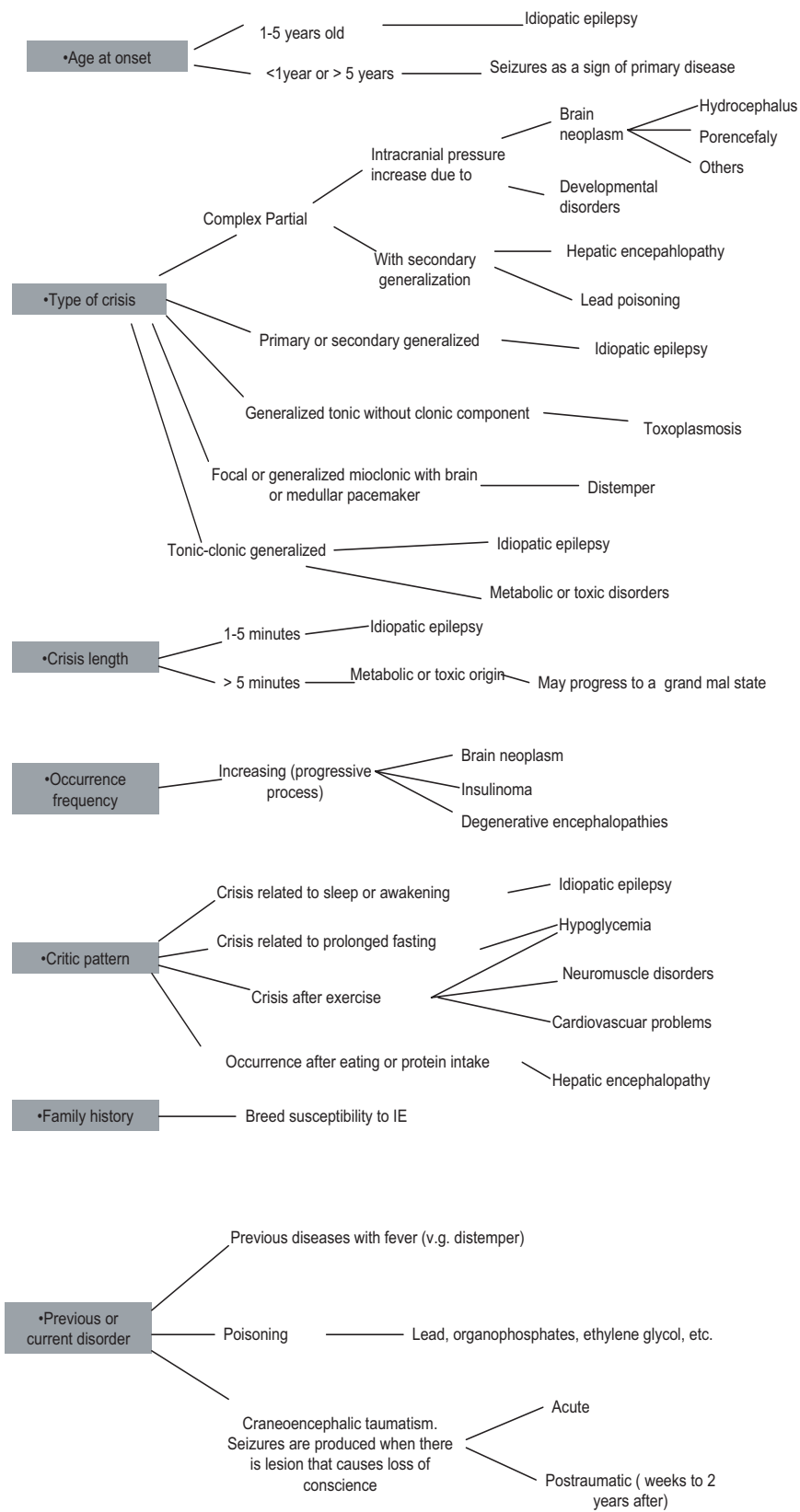


Figura 3: Información que debe ser recabada durante la anamnesis y orientación diagnóstica.^{8,12} Autor: Goiz-Marquez G.

Figure 3: Information that must be retrieved by anamnesis and diagnostic orientation.^{8,12} Auhtor: Goiz-Marquez G.

Cuadro 3

PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO NECESARIAS (ESENCIALES Y OPCIONALES)
NECESSARY DIAGNOSTIC TESTS (ESSENTIALS AND OPTIONALS)

<i>Essential laboratory tests</i>		<i>Complete blood count, serum chemistry with glucose assessment, urea, creatinine, ALT, cholesterol, AF, CK</i>
		Indication
Additional laboratory tests	Bile acid determination	Hepatic encephalopathy
	Blood ammonia determination	Hepatic encephalopathy
	Blood lead determination	Lead intoxication
	Blood insulin/glucose ratio	Insulinoma
	Toxoplasmosis titer	CK (considerable and eosinophilic elevation)
	Thyroid hormone levels	Hypothyroidism
	Cerebrospinal fluid analysis	Unspecific information

frequency spikes that happened randomly from 3% to 5% of the record. These paroxysmic discharges were never observed in healthy dogs used as controls with or without medication.¹¹ The authors conclude that such EEG features confirmed IE in dogs. It is worth to point out that a lot of the patients used in this study showed a focal EEG pattern, thus it is possible that some patients begin with partial seizures that progress to generalized seizures, even though it is believed that EEG abnormalities have a generalized distribution in dogs with seizures of the *grand mal* type.¹¹

Treatment

Up to date, there is no cure or preventive or ideal treatment against epilepsy. Nonetheless, seizure control is a necessity to avoid the permanent plastic changes previously mentioned.¹ Treatment reduces clinical signs of the disease, but it does not cure the cause.⁸ It commonly consists on drug-therapy,⁴ but not all treatments allow absolute control over seizures.⁴

The ideal objective of treatment is to restore a normal life for the dog and owner by a complete control over seizures to minimize adverse effects.^{3,13} Sometimes the complete elimination of the convulsive crisis is not possible, but at least frequency, seriousness and length should be reduced to the point of being acceptable for the owner,^{8,13} without over-increasing the undesirable effects of antiepileptic drugs, since these can be a limiting factor.^{3,13} Most authors consider that an isolated seizure every six to eight weeks is acceptable and that seizure control is a 100% raise in the length of the interictal period (50% decrease in seizure frequency without drug side effects).³

Drug therapies that successfully inhibit seizures are based on two general strategies. One that increases inhibitory synapse function of those synapses using GABA as neurotransmitter. The other one restricts

metabólico.¹² Alteraciones como insuficiencia renal o hepática, anastomosis portocava, alteraciones en glándulas endocrinas (hipotiroidismo, insulinoma, etc.) pueden causar alteraciones electrolíticas (hipocalcemia, hiperpotasemia), alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos (hipoglucemia), de los lípidos (hipercolesterolemia, hiperlipidemia) o acumulación de metabolitos tóxicos (amoníaco, mercaptano, indoles, ácidos grasos de cadena corta, animas biógenas) que se manifiestan clínicamente por crisis cerebrales.¹²

Si es posible, se puede recurrir al estudio de imágenes por medio de tomografía axial computada (TAC) o resonancia magnética (RM).¹² La TAC es útil para descartar hidrocéfalo oculto y la RM es la herramienta diagnóstica de elección para detectar la mayoría de lesiones estructurales de tejidos blandos.³ Las radiografías de cráneo son útiles en caso de defectos óseos evidentes o fracturas de cráneo.³

Como consecuencia de que el diagnóstico confirmatorio de EI es difícil de realizar, la detección del origen de las crisis cerebrales consiste en tratar de identificar cualquier enfermedad primaria, la EI entonces se diagnostica mediante ausencia de signos positivos.¹²

El análisis de líquido cefalorraquídeo no está indicado, a menos que el animal presente signos de inflamación del SNC, como coriorretinis activa, fiebre y dolor de cuello.⁴

En el Cuadro 4 se presentan los diagnósticos diferenciales para eventos paroxísticos no epilépticos que pueden ser malinterpretados como convulsiones.^{3,5,13}

Electroencefalograma (EEG)

Es el examen más importante para el diagnóstico de epilepsia en humanos y proporciona evidencia acerca de la naturaleza parcial o generalizada de la convul-

Cuadro 4

EVENTOS PAROXÍSTICOS NO EPILÉPTICOS QUE PUEDEN SER ERRÓNEAMENTE
TOMADOS COMO CONVULSIONES (MODIFICADO DE KNOWLES,³ BAGLEY⁵ Y
THOMAS¹³)

PAROXYSTIC NON-EPILEPTIC EVENTS THAT MIGHT BE MISTAKEN WITH SEIZURES
(MODIFIED FROM KNOWLES,³ BAGLEY⁵ AND THOMAS¹³)

<i>Paroxysmic events</i>	<i>Characteristics</i>
Syncope	Complete or partial loss of conscience Associated with exercise or excitement Without violent movement activity Short duration and rapid recovering Absence of postictal signs Presence of underlying cardiac or respiratory disease (cardiac arrhythmias) Induced by posture or exercise changes
Narcolepsy or catalepsy	Flaccid paralysis and loss of conscience Triggered by excitement, food or play Absence of postictal or autonomic signs Attacks are reversible with external stimulation Prone breeds: Doberman Pinscher, Labrador Retriever, Miniature Poodle, Dachshund, Beagle, Saint Bernard.
Myasthenia gravis	Tremor, weakness, stiffness Exercise triggered Normal conscience Absence of postictal signs Gradual appearance frequency and gradual recovery
Vestibular dysfunction	Normal conscience Signs with prolonged duration (days) Nystagmus, ataxia, head turn
Normal or abnormal movements while sleeping	Normal conscience Absence of postictal signs Vocalization, running movements Can be interrupted when the animal wakes up
Behavior problems	Absence of postictal signs Stereotypical patterns of abnormal behavior Prolonged duration (hours or days) Can be generally interrupted
Pain (e.g.: cervical disk disease)	Normal conscience Absence of postictal or autonomic signs Moans, muscle tremor or stiffness May associate to movement
Scotty cramp	Normal conscience Breed specific Induced by stress or exercise Absence of postictal signs
Canine distemper myoclonus	A similar syndrome has been observed in Dalmatians and Norwich Terrier Continuous abnormal movements Without conscience alterations (in inactive disease) Absence of postictal or autonomic signs
Myoclonus reflex	Characterized by episodic extensive stiffness, triggered by stimuli More common in Labrador Retriever Congenital disorder, affects young animals (weeks to months of age)
Tremor diseases	Prolonged duration signs Usually without conscience alterations Absence of postictal signs Frequently exacerbated by exercise or excitement Stops during sleep
Episodic fall of the Cavalier King Charles	More frequently seen in animals from United Kingdom Exercise triggered Three to four month old dogs
Myotonia	More frequently as a congenital problem Can be acquired by toxicity or hyperadrenocorticism May occur in breeds as: Chow Chow, Staffordshire Terrier, Great Dane, Rhodesian Ridgeback
Diskynesis	Voluntary movement impeding, resulting in fragmented or incomplete movements

neuronal depolarization acting over voltage-dependent sodium channels, aiming to stabilize neuronal membranes and elevate action potentials associated with clinical seizures.^{1,8}

Focusing the dog's attention in a specific activity, such as offering food, showing the walk lead, asking them to play or any activity that grabs the attention in order to avoid synchronization of the epileptogenic discharge and its later generalization, is useful for cases in which animals present an "aura" that the owner is able to identify. It is said that it yields excellent results in a high number of cases.¹²

Contrary to what human medicine indicates, that a therapeutic anticonvulsive schedule must be settled quickly after the first crisis, for dogs the decision of starting an anticonvulsive drug therapy should be based on seizure frequency and seriousness, the interictal EEG characteristics and the owner concerns, according to Pellegrino¹² and Thomas.¹³ Some authors recommend no medication for an animal with a single or occasional epileptic crisis, isolated seizures separated by long periods or provoked seizures. Opposing to this, Knowles³ recommends the anticonvulsive therapy to start after the second isolated seizure if the seizure interval is less than six to eight weeks, from a practical point of view and to evaluate treatment efficacy. However, if the kindling phenomena and "mirror focus" formations are taken into account, the anticonvulsive therapy must be considered after the first or second seizure.⁸ Anticonvulsive therapy is indicated as soon as possible for animals with IE or cryptogenic,¹² patients with *status epilepticus*, multiple seizures in a short period (24 to 72 hours³) or in case of an underlying progressing problem responsible for seizures.¹³ Furthermore, opportune treatment is recommended for large breed dogs with IE, since seizures usually are hard to control in these dogs.⁹ Even though some authors mention a lack of information about seizure recurrence risk or studies proving that early treatment has favorable effects on the epileptogenic process, or if prognosis is altered, there is a study that suggests that dogs opportunely treated during IE course, have better seizure control in the long term when compared to dogs that presented many seizures before starting treatment.¹⁰ Crisis resulting in structural brain problems require additional therapy depending on the cause. If the crisis origin is extra-cranial, anticonvulsive use should be adapted according to each case, emphasizing therapy for the primary cause of seizure.¹²

Client education regarding knowledge on their animals is almost as important as diagnosis, because treatment success relies on the owner more than any other variable.³ The owner must know that IE is a chronic health problem and that its course and prognosis are

sión.³ Aunque no es una técnica que se haya generalizado, el EEG constituye una prueba confirmatoria de epilepsia en perros. Recientemente se ha propuesto un sistema de registro electroencefalográfico con 12 electrodos que incorporan electrodos especiales para obtener trazos de la actividad eléctrica de la región temporal, no sólo de la neocorteza sino también de la paleocorteza (lóbulo piriforme y cuerpo amigdalino) y de la arquicorteza (hipocampo).⁴³ Con el EEG se pretende definir y clasificar el tipo de crisis, cuantificar las descargas epileptiformes (y los efectos de los fármacos antiepilepticos) y localizar el foco epileptógeno;¹² es útil cuando el veterinario no sabe de manera segura si los eventos son o no convulsivos.¹³ El EEG posee un alto índice de detección de alteraciones en epilepsias sintomáticas por neoplasias cerebrales, isquemias agudas, accidentes cerebrovasculares y aun alteraciones del desarrollo que provoquen incremento del líquido cefalorraquídeo, aunque los signos clínicos sean leves.¹²

El EEG de rutina debe ser realizado con una duración mínima de 20 a 30 minutos. Esta corta duración dificulta muchas veces la detección de eventos paroxícticos epileptiformes interictales, pero en humanos, realizando hasta cuatro EEG de rutina, se detectan fenómenos interictales en cerca de 90% de los pacientes. Estos valores son más o menos coincidentes con la experiencia clínica en perros, referida por Pellegrino.¹²

Inicialmente se pensó que era difícil identificar anomalías electroencefalográficas específicas y diagnósticas para EI en el perro.^{34,44} Se dice que 28% de los perros epilépticos tienen registros EEG interictales normales.^{31,45} Sin embargo, Srenk y Jaggy³⁴ encontraron anomalías EEG con características de actividad epiléptica caracterizada por patrones transitorios con distribución asimétrica y con gran variación en amplitud y duración, por lo que concluyeron que estos husos en pacientes epilépticos reflejaban descargas neuronales provocadas por la EI. Estos autores adscriben al EEG gran importancia en la verificación de un diagnóstico de EI.

Se pensaba que era necesario evitar el uso de anestesia para realizar EEG en perros epilépticos, pensando que las anomalías podrían quedar enmascaradas.¹¹ Sin embargo, Jaggy y Bernardini¹¹ encontraron dos patrones en todos los casos en que registraron un EEG interictal bajo anestesia con medetomidina y propofol: un patrón A caracterizado por baja frecuencia y alta amplitud, y un patrón B con alta frecuencia superpuesta y actividad de baja amplitud, además 86% de los pacientes mostraron descargas paroxícticas caracterizadas por actividad de espigas de alta frecuencia que ocurrió de manera aleatoria de 3% a 5% del registro. Estas descargas paroxícticas nunca se

hard to predict. Therefore, explaining to the owner that the dog might keep on having seizures despite medication, as well as advantages and disadvantages of the treatment prescribed, dose and adverse effects, is a key point for treatment.³ The owner must understand the economic, emotional and time requirements for treatment, since favorable results are less probable without their full commitment to the prescribed treatment, because irregular medicine application equals no medication.³ It is also important for them to know that if one dose is missed, it has to be given as soon as the omission is noted and the next dose will be given at the corresponding time.¹³ A medication stock must be kept by the owner since sudden suspension of anticonvulsive drugs may rush appearance of serious seizures.¹³ The owner should record time, date and characteristics of each episode and the emergence of adverse effects, in case they happen, in order to reduce subjectivity of effective evaluation.^{3,13} Monitoring must be programmed to assess serum levels of the antiepileptic drugs, complete blood count, serum chemistry and hepatic function to adjust doses in case of changes in body weight or diarrheas that reduce bio-availability. Besides, monitoring gives a chance for the owner to clear doubts.^{3,13}

Clinicians must inform the owner that anticonvulsive therapy probably reduces seizure frequency and seriousness, but in 20 to 30% of the cases crisis cannot be properly controlled,^{8,12} and dogs might die due to recurrent seizures.²⁷ It may be useful to mention that a similar situation happens in humans, when antiepileptic drugs inhibit seizures only between 60% and 70% of the patients.¹

Only one antiepileptic medicine is ideally used to reduce probable pharmacological interactions and adverse effects.^{3,46} However, antiepileptic drug combinations allow to control 10 to 15% more patients.³ It is important to point out that many of the anticonvulsive medicines used in humans are not used for animals because they are eliminated too quickly, since they are hepatotoxic^{3,46} and are often identified to create tolerance.³ For example, besides gabapentin cost, its short elimination half-life restricts performing deeper studies on its anticonvulsive efficacy. Nevertheless, the quick elimination can be avoided by using slow-release pharmaceutical preparations.

Drug combination is used when a single drug yields a limited success. In any case, the original treatment must not be abandoned,¹² because antiepileptic medicines have antiepileptogenic and neuroprotective effects that increase apoptosis resistance driven by cerebral crisis throughout several mechanisms.¹² In other words, damage provoked by seizures in presence of an antiepileptic drug will be lower if patients are medicated. It avoids progressive neuronal waste.¹²

observaron en los perros sanos utilizados como testigos con o sin medicación.¹¹ Estos autores concluyen que tales características EEG eran confirmatorias de EI en perros. Algo importante a destacar en este estudio es que a pesar de que se cree que las anomalías EEG tienen distribución generalizada en perros con convulsiones tipo gran mal, muchos de los pacientes en este estudio presentaron un patrón EEG focal, por lo que es posible que algunos pacientes comiencen con convulsiones parciales que posteriormente se generalizan.¹¹

Tratamiento

A la fecha no existe cura ni tratamiento preventivo ni tratamiento ideal para la epilepsia, pero es necesario controlar las convulsiones para evitar los cambios plásticos permanentes ya descritos.¹ El tratamiento reduce los signos clínicos de la enfermedad, pero no cura la causa.⁸ Comúnmente el tratamiento consiste en farmacoterapia,⁴ pero no todos los tratamientos permiten un control absoluto de las convulsiones.⁴

El objetivo ideal del tratamiento es restaurar una vida normal para el perro y para su propietario mediante un control completo de las convulsiones, para minimizar los efectos adversos.^{3,13} En ocasiones no es posible la eliminación completa de las crisis convulsivas, pero al menos se debe lograr reducir su frecuencia, severidad y duración al punto que sean aceptables para el dueño,^{8,13} sin incrementar en demasía los efectos indeseables de los fármacos antiepilepticos, ya que éstos pueden ser factor limitante.^{3,13} Se dice que la mayoría de los autores consideran que una convulsión aislada cada seis u ocho semanas es aceptable y que el control de las convulsiones es un aumento del 100% en la duración del periodo interictal (50% de disminución en la frecuencia de las convulsiones sin efectos adversos de los fármacos).³

Las terapias farmacológicas que inhiben las convulsiones de manera exitosa están basadas en dos estrategias generales. Una incrementa la función de sinapsis inhibitorias que utilizan GABA como neurotransmisor; otra limita la despolarización neuronal actuando sobre canales de Na dependientes de voltaje con la finalidad de estabilizar las membranas neuronales y disminuir los potenciales de acción asociados con las convulsiones clínicas.^{1,8}

Para los casos en que los animales presentan un "aura" y el dueño la puede identificar, es muy útil focalizar su atención en alguna actividad determinada, como ofreciéndoles comida, mostrándoles su correa de paseo, incitándolos al juego, o cualquier actividad que atraiga con fuerza su atención como forma de evitar la sincronización de la descarga epileptogénica y su posterior generalización, se dice que da exce-

Anticonvulsive medicines may be classified into three categories according to their action mechanisms: *a*) reinforcement of inhibitory processes that facilitate gamma amino butyric acid (GABA) action; *b*) reduction of the excitatory transmission; *c*) modulation of the cationic conduction of the plasmatic membrane, inhibiting sodium conductance and impeding pre-synaptic membrane depolarization and glutamate release.⁴⁶ Table 5 shows active ingredients and their action mechanisms.²

Phenobarbital

Phenobarbital is considered as the first choice drug in dogs.^{3,47} The clinical reports point out that phenobarbital therapy can be considered as successful only in 60%-80% of the epileptic dogs if optimum serum levels are sustained.^{3,8,13} Many of the owners are willing to maintain their dogs with phenobarbital therapy for prolonged periods according to Lord and Podell.⁴⁸ They also refer that animals still have a good life quality.

The sedative-hypnotic effect of phenobarbital and its potential to cause hepatic damage are among its disadvantages.¹³ Treatment must be initiated at 2.2 mg/kg bid or tid⁸ or 2.5 mg/kg bid.³ It is mentioned that the slow induction dose for dogs is 2-4 mg/kg,^{13,47} but it might be necessary to increase the following doses after a few weeks or months due to hepatic microsomal induction of cytochrome P-450 that favors active ingredient transformation and reduces serum concentrations below therapeutic levels,¹³ that can be measured from the second week.⁴⁷ Phenobarbital increases its own elimination up to 50% during the first three to six months of therapy.⁴⁷ The stable state is reached 10 to 15 days after therapy onset because of the long half-life of phenobarbital.⁸ Therefore, at least seven to ten days must pass before therapeutic serum levels are reached, and thus this period is needed for dose adjustment. Side effects, such as sedation, ataxia, polyphagia, polyuria, polydipsia, can be observed during this time even though therapeutic levels have not been yet reached. After the accumulation period, the animals get used and ataxia and sedation stop.¹² Paradoxically, hyperexcitability and restlessness might be present during the first weeks of therapy.¹³ Tolerance to adverse effects usually develops after two weeks.⁸ Some side effects may persist, specially polyphagia,^{12,14} polyuria and polydipsia.¹³ Paradoxical hyperactivity develops occasionally and resolves with a dose increment.⁸ For some patients hepatic microsomal induction may reduce half-life to 36 hours or less. Therefore, dosing three times a day is indicated, what minimize variations in serum therapeutic levels.¹³ Many dogs require and tolerate 11 mg/kg doses bid.³

lentes resultados en buen porcentaje de los casos.¹²

Contrario a lo que se indica en medicina humana, en la que se instaura rápidamente un esquema terapéutico anticonvulsivo a la primera crisis, en perros la decisión de iniciar una terapia farmacológica anticonvulsiva, según Pellegrino¹² y Thomas,¹³ debe basarse en la frecuencia y gravedad de las convulsiones, en las características del EEG interictal, la preocupación del propietario. Algunos autores recomiendan no medicar a un animal que presente crisis epiléptica única u ocasional, convulsiones aisladas separadas por periodos largos o convulsiones provocadas. En contraparte, Knowles³ recomienda, desde un punto de vista práctico y para evaluar la eficacia del tratamiento, que la terapia anticonvulsiva se inicie después de la segunda convulsión aislada, si el intervalo entre convulsiones es menor de seis a ocho semanas. Sin embargo, si se toman en cuenta los fenómenos de *kindling* y la formación de "focos espejo", se debe considerar la terapia anticonvulsiva después de la primera o segunda convulsión.⁸ La terapia anticonvulsiva está indicada lo más pronto posible en animales con EI o criptogénica,¹² en pacientes con *status epilepticus*, convulsiones múltiples que ocurran en un periodo corto (24 a 72 horas³) o en el caso de que exista un problema progresivo subyacente responsable de las convulsiones.¹³ Además, se recomienda el tratamiento oportuno en perros de razas grandes con EI, ya que las convulsiones que presentan suelen ser difíciles de controlar⁹ y aunque algunos autores mencionan que no hay información acerca del riesgo de recurrencia de convulsiones ni estudios que muestren que el tratamiento temprano tiene efectos favorables en el proceso epileptogénico, o si altera el pronóstico,^{3,13} hay un estudio que sugiere que los perros tratados de manera oportuna durante el curso de EI tienen, a largo plazo, mejor control de las convulsiones, comparados con perros que presentan muchas convulsiones antes de iniciar el tratamiento.¹⁰ Las crisis resultantes de problemas cerebrales estructurales requieren terapia adicional según la causa. Si el origen de la crisis es extracraneano, debe adecuarse el uso de los anticonvulsivos, según el caso, poniendo énfasis en la terapia de la causa primaria de la convulsión.¹²

La educación del cliente es respecto del conocimiento de sus animales casi tan importante como el diagnóstico, porque el éxito del tratamiento depende más del propietario que de cualquier otra variable.³ El propietario debe enterarse que la EI es un problema de salud crónico y que su curso y pronóstico son difíciles de predecir. Por tanto, un punto clave para el tratamiento consiste en que se explique al propietario que quizá el perro siga sufriendo convulsiones aun con medicación antiepiléptica, además de explicarle las ventajas y desventajas del tratamiento prescrito, la

Phenobarbital can be rapidly accumulated or being combined with an immediate action anticonvulsive if the animal has serial crisis or frequent recurrence that impedes accumulation, i.e., benzodiazepines. Rapid accumulation is done by intravenous via with the following equation: $\text{weight} \times 0.8 \times \text{desired serum level}$.¹²

Dose must be adjusted based on analysis of serum collected immediately before (around one hour) of the following dose.¹² When phenobarbital is evaluated, maintenance serum level recommended is 15 to 45 $\mu\text{g}/\text{mL}$.^{8,12} during two months.¹² Each animal has its optimum level within this range.⁸ A new dose can be assessed by the next equation: $\text{new dose} = \text{current dose} \times \text{desired level}/\text{mean level}$.

Phenobarbital dose may be gradually increased up to 18-20 mg/kg before considering an individual as refractory at treatment.¹² However, other authors do not recommend giving doses higher than 10 mg/kg bid. They also argue that at this dose toxicity might show.⁸ Ataxia and sedation are observed when concentrations are higher than 45 $\mu\text{g}/\text{mL}$.¹² If therapy is initiated at 4 mg/kg or higher doses, some dogs may show depression, lethargy or ataxia during the first month of therapy.⁴⁷ These discrepancies allow observing that the aforementioned values must serve only as guides. Some animals might be properly handled with serum levels lower than the recommended range, whereas other may suffer side-effects with levels lower than the said range.¹² Adjusting time when phenobarbital is given is recommended before considering that treatment failed, due to the sedative effects or inadequate seizure control. For example, a higher dose may be given at night if 75% of the seizures occur between midnight and 6 am; besides, if the patient is too sedated with one bid dose, the same total daily dose is given throughout eight-hour intervals.³

Phenobarbital use may favor moderate elevations of the serum levels of alkaline phosphatase (AP),^{8,13} alanine aminotransferase (ALT) and dehydrogenated glutamate.⁸ Thus, monitoring of these variables is recommended,⁸ along with complete blood count, serum chemistry and serum phenobarbital levels.¹² It seems that serious hepatotoxicity is not common, while increase of hepatic enzymes does and it is more likely that it occurs at serum levels higher than 35 $\mu\text{g}/\text{mL}$.¹³ On the other hand, if hepatotoxicity develops by serum level increase, anorexia, sedation, ataxia, jaundice and ascites, ALT levels higher than FA and bile acid elevations are seen.^{13,47} Albumin, urea and cholesterol serum levels can also be decreased, as well as reversible neutropenia, anemia and thrombocytopenia in patients sensitive to barbiturates.¹³ It generally occurs during the first five months of phenobarbital therapy.⁴⁷

dosis y efectos adversos.³ El propietario debe entender el compromiso económico, emocional y de tiempo que requiere el tratamiento, ya que si no se compromete por completo al tratamiento prescrito, es poco probable que se logren resultados favorables,¹³ pues aplicar el medicamento irregularmente equivale a no aplicarlo.³ También es importante que sepa que en caso de que se salte una dosis, ésta debe administrarse tan pronto se percate de la omisión y la siguiente dosis se dará en el momento en que le corresponda.¹³ El propietario debe tener una reserva de medicamento, ya que suspender la administración de anticonvulsivos de manera súbita puede precipitar la aparición de convulsiones severas.¹³ Para reducir la subjetividad de la evaluación de eficacia, el propietario debe tener un control con el tiempo, fecha y características de cada episodio y de la aparición de efectos adversos, en caso de que ocurran.^{3,13} Deben programarse seguimientos para medir concentraciones séricas de los fármacos antiepilépticos, hemograma, bioquímica sanguínea, evaluación de función hepática para ajustar la dosis si hay cambio en peso corporal, diarreas que reduzcan la biodisponibilidad; además de que los seguimientos sean útiles para resolver cualquier duda que tenga el propietario del animal.^{3,13}

El clínico debe informar al dueño que la terapia anticonvulsiva probablemente reduzca la frecuencia y gravedad de las convulsiones, pero en 20% a 30% de los casos las crisis no pueden ser controladas en forma adecuada^{8,12} y los perros pueden morir por complicaciones como consecuencia de las convulsiones recurrentes.²⁷ Puede ser útil mencionar que una situación parecida ocurre en humanos, en los que los fármacos antiepilépticos inhiben convulsiones sólo entre 60% y 70% de los pacientes.¹

Idealmente se prefiere utilizar un solo fármaco antiepiléptico para reducir las posibles interacciones farmacológicas y efectos adversos.^{3,46} Empero, las combinaciones de fármacos antiepilépticos permiten controlar de 10% a 15% más de pacientes.³ Es importante destacar que muchos anticonvulsivos utilizados en humanos no se emplean en animales debido a que tienen muy rápida depuración, a que son potencialmente hepatotóxicos^{3,46} y a menudo se ha identificado el desarrollo de tolerancia.³ Por ejemplo, además del costo de la gabapentina, su corta vida media de eliminación en perros limita que se realicen estudios más profundos sobre su eficacia anticonvulsiva. No obstante, es posible subsanar la rápida depuración con preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida.

Cuando se tiene éxito limitado con un fármaco, se recurre a la combinación de fármacos, pero de cualquier manera no debe abandonarse el tratamiento inicial,¹² ya que los fármacos antiepilépticos poseen un efecto antiepileptógeno y neuroprotector que

When hepatotoxicity is suspected, an alternative drug that is not metabolized in liver must be used.¹² In this case, the suggestion is to decrease phenobarbital dose and start bromide therapy.⁸ Actually, when phenobarbital serum levels from 30 to 35 µg/mL cannot control epileptic crisis, addition of a second medicine should be considered, such as bromide. It is important to keep in mind that concentration of other medicines metabolized in the liver might be reduced in animals treated with phenobarbital due to the high bile excretion and elevated hepatic microsomal activity.⁸ Hepatotoxicity is reversible when detected early, but it may be fatal if drug use is sustained.¹³ Therefore, it is reasonable to add bromide before reaching the limit of therapeutic levels.⁴⁷

Dose adjustments must be gradual. Sudden withdrawal of any antiepileptic medicine might promote *status epilepticus*, despite being using another drug.³

Phenobarbital therapy combined with phenytoin or primidone can dangerously increase hepatotoxic risk.¹³

Potassium bromide

Potassium bromide is the first alternative to phenobarbital for dog treatment against refractory epilepsy.¹² A dramatic improvement of seizure control in dogs resistant to phenobarbital has been observed with the use of the phenobarbital/potassium bromide combination.³ Seizures are even suppressed with prolonged therapies.³ This combination is particularly recommended for large breed dogs with cluster³ and grand mal seizures. Approximately half of the phenobarbital refractory dogs benefit from potassium bromide addition.^{8,47} It is said that it improves up to 70% of seizure

aumenta la resistencia a la apoptosis a la que llevan las crisis cerebrales por diversos mecanismos.¹² En otras palabras, el daño que las convulsiones provocan en presencia de un fármaco antiepiléptico será menor si los pacientes se encuentran medicados, esto último evita el deterioro neuronal progresivo.¹²

Los fármacos anticonvulsivos pueden clasificarse de acuerdo con su mecanismo de acción en tres categorías: *a)* reforzamiento de procesos inhibitorios que facilitan la acción del ácido gamaaminobutírico (GABA); *b)* reducción de la transmisión excitatoria; *c)* modulación de la conducción catiónica de la membrana plasmática, que inhibe la conductancia de sodio e impide la despolarización de la membrana presináptica y la liberación de glutamato.⁴⁶ En el Cuadro 5 se presentan los principios activos conocidos y su mecanismo de acción.²

Fenobarbital

El fenobarbital es considerado como el fármaco de primera elección en perros.^{3,47} Los informes clínicos indican que puede calificarse como exitosa la terapia con fenobarbital sólo en 60%-80% de los perros epilépticos si se mantienen las concentraciones séricas óptimas.^{3,8,13} Según Lord y Podell⁴⁸ muchos propietarios están dispuestos a mantener a sus perros con terapia con fenobarbital durante periodos prolongados y refieren que los animales todavía tienen buena calidad de vida.

Entre las desventajas del fenobarbital destaca su efecto sedante-hipnótico y el potencial para causar daño hepático.¹³ El tratamiento debe iniciarse a 2.2 mg/kg bid o tid⁸ o 2.5 mg/kg bid;³ se menciona que la dosis lenta de inducción en perros es de 2-4 mg/kg,^{13,47} pero puede ser necesario incrementar las dosis

Cuadro 5

CLASIFICACIÓN DE FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS SEGÚN SU MECANISMO DE ACCIÓN²
 ANTIEPILEPTIC DRUG CLASSIFICATION ACCORDING TO THEIR ACTION MECHANISM²

<i>GABA facilitation</i>	<i>Reduction of the excitatory transmission, cationic behavior modulation</i>
Benzodiazepines	Felbamate
Barbiturates	Topiramate
Vigabatrine	Etosuximide
Tiagabine	Levetiracetam
Gabapentin	Zonisamide
Valproate	Carbamazepine
Potassium bromide	Phenytoin
	Valproate
	Lamotrigine
	Gabapentin

control.¹³ Thus it may allow decrease in phenobarbital dose.^{13,47} Some authors even indicate that bromide is useful as single therapy and so, certain clinicians consider it as the choice medicine for IE dogs.^{13,47}

Because of its simple chemical structure, potassium bromide does not go through hepatic metabolism or attaches to plasma proteins.^{8,12} It is the anticonvulsive choice for IE dogs with concurring hepatic disease.^{8,13} Its main elimination route is glomerular filtration,^{12,13} and is widely re-absorbed by renal tubules competing with chloride; thus its blood levels are directly proportional to salt intake.¹² Bromide is relatively safe and most of the adverse effects are reversible by dose decrease.^{13,47} Furthermore, it is contraindicated only to dogs with renal failure.⁴⁷

Bromide is mainly given as potassium bromide, but there is also sodium bromide, in capsules or solution. The last one facilitates dose adjustments. There is no difference between sodium and potassium salts regarding efficiency. However, potassium salts are preferred when sodium intake must be controlled, as in congestive cardiac failure cases. On the contrary, sodium bromide is used if potassium intake must be controlled, as in hyperadrenocorticism cases.¹³

Therapeutic range for potassium bromide is between 70 and 200 mg/dL (0.7 to 2 µg/mL),¹² but many dogs tolerate 2.5 µg/mL doses.³

According to many authors, initial dose for dogs is 20 mg/kg bid.⁴⁷ Nonetheless, other authors recommend 100 mg/kg bid during two days before establishing maintenance dose.⁸ It is suggested to give it along with food to reduce nausea.⁴⁷ The oral maintenance dose recommended is 20-30 mg/kg sid,¹³ or 20-40 mg/kg sid or bid to reach 2 to 5 mg/mL serum levels.¹³ Some dogs require and tolerate 70 mg/kg/day as maintenance dose.³ Potassium bromide has a use peculiarity, it does not reach stable serum concentrations during several months due to its long half-life. Thus it is possible that evident reductions of seizure intensity or duration are not achieved for several months.³ This provokes many owners to withdrawal treatment from their dogs.

Load doses are related to undesirable effects, and so, it is preferred to gradually increase dose. Load doses are only used for dogs with frequent or serious seizures or when phenobarbital is rapidly changed to bromide because toxicity.⁴⁷ In order to give load doses, 400 to 600 mg/kg of potassium bromide are given in four doses for a 24-hour-period or for three to five days.³ It should be mixed with food to reduce nausea and vomit. Regular maintenance dose is given the next day.⁴⁷ Load dose is related to deep sedation and serious vomit with secondary complications, such as aspiration pneumonia. Some dogs show inflammatory bowel disease and gastrointestinal signs.³

subsecuentes al pasar algunas semanas o meses debido a la inducción microsomal hepática del citocromo P-450 que favorece la biotransformación del principio activo y reduce las concentraciones séricas por debajo del nivel terapéutico,¹³ que puede medirse desde la segunda semana.⁴⁷ El fenobarbital incrementa su propia eliminación hasta 50% durante los primeros tres a seis meses de terapia.⁴⁷ Debido a la larga vida media del fenobarbital (24-36 horas), el estado estable se alcanza de 10 a 15 días después del inicio de la terapia.⁸ Por ello, para alcanzar su nivel terapéutico en sangre deben pasar al menos de siete a diez días, por lo que este periodo es necesario para el ajuste de la dosis. En este tiempo, aun sin alcanzar niveles terapéuticos, se pueden observar efectos colaterales como sedación, ataxia, polifagia, poliuria, polidipsia, pero luego del periodo de acumulación, el animal se acostumbra y deja de presentar ataxia y sedación.¹² Paradójicamente, pueden presentarse hiperexcitabilidad e inquietud durante las primeras semanas de la terapia.¹³ La tolerancia a los efectos adversos generalmente se desarrolla en dos semanas.⁸ Algunos efectos colaterales pueden persistir, en especial polifagia,^{12,13} poliuria y polidipsia.¹³ Ocasionalmente se desarrolla hiperactividad paradójica que se resuelve con un incremento en la dosis.⁸ En algunos pacientes la inducción microsomal hepática puede reducir la vida media a 36 horas o menos, por ello se indica la administración tres veces al día, lo que minimiza las fluctuaciones de las concentraciones terapéuticas séricas.¹³ Muchos perros requieren y toleran dosis de 11 mg/kg bid.³

Si el animal padece crisis seriadas o con recurrencia frecuente que impida la acumulación del fenobarbital, se puede optar por acumular el fármaco en forma rápida o combinarlo con un anticonvulsivo de acción inmediata; por ejemplo, benzodiazepinas. La acumulación rápida se realiza vía endovenosa con la fórmula: peso × 0.8 × concentración sérica deseada.¹²

La dosis debe ajustarse con base en el análisis del suero recolectado inmediatamente antes (alrededor de una hora) de la siguiente dosis.¹² La concentración sérica recomendada de mantenimiento es de 15 a 45 µg/mL^{8,12} durante dos meses, cuando se valorará el efecto del fenobarbital.¹² Cada animal tiene su nivel óptimo dentro de este rango.⁸ Una dosis nueva puede calcularse mediante la fórmula: dosis nueva = dosis actual × concentración deseada/concentración media.

La dosis de fenobarbital se puede incrementar paulatinamente hasta 18-20 mg/kg antes de considerar a un individuo refractario al tratamiento,¹² aunque otros autores recomiendan no administrar concentraciones mayores a 10 mg/kg bid y argumentan que a esta dosis puede presentarse toxicidad.⁸ Cuando las concentra-

If sodium bromide is used, dose should be decreased 15% regarding the potassium bromide dose.¹³ It has been reported that some dogs require and tolerate up to 4 mg/mL levels of bromide using it as single anti-convulsive medicine. However, the maximum dose is established by the clinical answer of the patient.¹³

When polytherapy is used along with phenobarbital, it is recommended to reach 25 µg/mL serum levels and from 1-1.5 to 2 mg/mL for phenobarbital and potassium bromide, respectively.^{12,13} Other authors mention that phenobarbital dose may remain equal, unless serum levels are higher than 40 µg/mL. However, it is also advised to reduce 50% of the dose while potassium bromide is added,⁸ when bromide serum concentrations are at least 1.5 mg/mL.¹³ In this case, decrease must be done gradually during a three-week-period.⁸ Serum phenobarbital levels may be lower than therapeutic range in dogs that still require phenobarbital for proper seizure control.⁴⁷ Phenobarbital may be completely discontinued in almost 20% of the dogs.¹³ If the goal is to reduce or discontinue phenobarbital use, after bromide levels get a stable state (approximately four months), phenobarbital can be reduced 10% to 25% every four to six weeks.⁴⁷

According to Dowling⁴⁷ the new phenobarbital and potassium bromide dose can be adjusted with the following equation: new dose = (current dose × desired level)/mean level. This equation is also useful to adjust potassium bromide dose.⁴⁷

Polyphagia is the most common adverse effect (25% of the cases) of bromide. It can be so dramatic that requires a low calorie content diet.⁴⁷ Potassium bromide toxicity is evident by irritability, search for attention, strolling, sedation, anorexia, constipation,⁸ polyuria, polydipsia, ataxia,^{8,13} weakness or spasms of limbs, incoordination,⁴⁷ in rare cases, astonishment, depression and anisocoria; muscle pain in extreme cases.⁸ Muscle weakness and spasms are similar to those associated with orthopedic diseases,^{3,13} such as osteoarthritis.⁴⁷ Signs progress to quadriplegia and appearance of generalized disease of the motor unit with normal reflexes, like myasthenia gravis, if dose is not reduced.⁴⁷ Nausea might present, maybe due to direct gastric irritation caused by bromide hypertonic salts. It is prevented by drug administration with food, dividing dose into one or more, or using sodium salts instead of potassium.¹³ These adverse effects are resolved approximately one week after dose decrease.⁴⁶ Sedation and weakness of the pelvic limbs become significant problems in combined therapies with bromide and phenobarbital, according to Knowles.³ Weakness may improve by decreasing phenobarbital dose when levels are higher than 35 µg/mL and bromide levels are 2.5 mg/mL.

Both, phenobarbital and potassium bromide have

concentrations superan los 45 µg/mL se observa ataxia y sedación.¹² Si se inicia la terapia con dosis de 4 mg/kg o mayores, algunos perros pueden presentar depresión, letargo o ataxia durante el primer mes de terapia.⁴⁷ Estas discrepancias permiten observar que los valores mencionados deben servir como guía únicamente, algunos animales pueden manejarse bien con concentraciones séricas por debajo del rango recomendado y otros pueden sufrir efectos colaterales con concentraciones inferiores al rango mencionado.¹² Antes de considerar que el tratamiento con fenobarbital falló, debido a los efectos sedantes o al control inadecuado de las convulsiones, se recomienda ajustar la hora a la que se administra el fenobarbital; por ejemplo, si 75% de las convulsiones ocurren entre medianoche y 6 am, puede darse una dosis más alta en la noche; además, si el paciente está muy sedado con una dosis administrada bid, se administra la misma dosis total diaria distribuida a intervalos de ocho horas.³

El uso prolongado de fenobarbital puede propiciar incremento moderado en las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina (FA),^{8,13} alanito-amino-transferasa (ALT) y glutamato deshidrogenado,⁸ por lo que se aconseja el seguimiento de estas variables,⁸ así como de hemograma completo, bioquímica sanguínea y determinación del nivel sérico de fenobarbital.¹² Al parecer no es común la hepatotoxicidad severa pero sí la elevación de las enzimas hepáticas, y es más probable que esto ocurra con niveles séricos superiores a 35 µg/mL.¹³ En contraparte, si hay hepatotoxicidad con aumento de las concentraciones séricas, se manifiesta con anorexia, sedación, ataxia, ictericia y ascitis,¹³ aumento de ALT mayor a la FA y elevaciones en ácidos biliares.^{13,47} También puede observarse disminución de albúmina, urea y colesterol sérico,⁴⁷ neutropenia, anemia y trombocitopenia reversibles en pacientes sensibles a los barbituratos,¹³ lo que ocurre generalmente durante los primeros cinco meses de terapia con fenobarbital.⁴⁷

Cuando se sospeche de hepatotoxicidad debe utilizarse un fármaco alternativo que no se metabolice en hígado.¹² Con este propósito se aconseja disminuir la dosis de fenobarbital e iniciar con bromuro.⁸ De hecho, se recomienda que cuando las concentraciones séricas de fenobarbital de 30 a 35 µg/mL no logren controlar las crisis epilépticas, se considere la adición de un segundo fármaco, como el bromuro. Es importante recordar que en animales tratados con fenobarbital, la concentración de otros fármacos metabolizados en hígado puede reducirse debido a que hay mayor excreción biliar y mayor actividad microsomal hepática.⁸ La hepatotoxicidad detectada a tiempo es reversible, pero puede ser fatal si se persiste en su uso.¹³ Por ello, es razonable añadir el bromuro antes de llegar al límite de concentraciones terapéuticas.⁴⁷

been associated with pancreatitis development. Nonetheless, a clear relation has not been established yet.⁸

Variability among therapeutic and toxic levels exists for bromide. Therefore, the owner must be instructed to monitor any early sign of toxicity. When serious toxicity signs are seen, the patient can be treated with 0.9% sodium chloride solution iv at maintenance dose for 12 hours.⁴⁷

Diets with high chloride content, such as anti-lithic ones, increase bromide elimination and so, seizure control is lost.^{8,13,49} Dowling⁴⁷ mentions that dogs consuming high salt diets may require a 50 to 80 mg/kg dose to maintain proper serum levels.

Because renal failure decreases bromide elimination, in dogs with persistent isostenuria or azotemia, the initial dose should be divided by half and serum levels will be monitored carefully.¹³

Primidone

Primidone is analogous to phenobarbital, which primary metabolite is phenobarbital. It is estimated that more than 85% of the primidone anticonvulsive effect is caused by the metabolite. Therefore, its use is not a therapeutic alternative, besides it is hepatotoxic.^{8,13} However, it is believed that some dogs benefit more from primidone or its metabolites (phenobarbital, phenyl-ethyl-malon-amide) than from phenobarbital alone. In order to change phenobarbital for primidone, 250 mg of primidone should be given per each 65 mg of phenobarbital to maintain serum levels similar to phenobarbital.³

Benzodiazepines

Benzodiazepines, such as diazepam, lorazepam, clonazepam and clorazepate, are strong anticonvulsive drugs, but their use is limited as maintenance therapy. Benzodiazepines are efficacious for emergency treatment in *status epilepticus* or serial seizure cases. Also when there are seizure probabilities, as for those triggered by stress or lack of sleep. Since they have a short action period, frequent dosing is required to keep proper serum levels. Moreover, tolerance is developed (including crossed tolerance) to their anticonvulsive activity. So, their chronic use provokes that emergency treatment with diazepam will be less efficacious every time.¹³

Diazepam iv is used in case of *status epilepticus* or serial seizures as first choice treatment. Intrarectal administration is needed in some cases, but increasing dose 25% to 30%.¹² Rectal administration achieves serum peaks higher than those from oral or intramuscular administrations. Dose by this rout is 0.5-2 mg/kg in dogs with chronic phenobarbital therapy, because it

Los ajustes de la dosis deben ser graduales. El retiro súbito de cualquier fármaco antiepiléptico puede precipitar el *status epilepticus*, aunque se esté utilizando otro fármaco.³

La terapia con fenobarbital combinada con fenitoína o primidona puede incrementar peligrosamente el riesgo de hepatotoxicidad.¹³

Bromuro de potasio

El bromuro de potasio constituye la primera alternativa en el tratamiento de perros con epilepsia refractaria a la terapia con fenobarbital.¹² Se ha observado una mejoría dramática en el control de las convulsiones en perros resistentes al fenobarbital con el uso de la combinación de fenobarbital/bromuro de potasio, incluso al grado de suprimirlas con terapias prolongadas.³ En particular, se recomienda esta combinación en perros de raza grande con convulsiones en racimo³ y convulsiones de tipo gran mal. Aproximadamente la mitad de los perros refractarios al fenobarbital se benefician con la adición de bromuro de potasio,^{8,47} se dice que hay mejora hasta de 70% en el control de las convulsiones.¹³ Esto último puede permitir disminución en la dosis de fenobarbital.^{13,47} Incluso, hay autores que indican que el bromuro es útil como monoterapia, de tal suerte que algunos clínicos lo consideran el fármaco de elección para perros con EI.^{13,47}

El bromuro de potasio, por su estructura química sencilla, no sufre metabolismo hepático ni se une a proteínas plasmáticas.^{8,12} Es el anticonvulsivo de elección para perros con EI con enfermedad hepática concurrente.^{8,13} Su ruta principal de eliminación es la filtración glomerular,^{12,13} y sufre reabsorción extensa en los túbulos renales en competencia con el cloro, por lo que su nivel en sangre está en relación directa con la ingesta de sal. Cuando ésta se incrementa, aumenta también la concentración sérica de bromuro.¹² Este último es relativamente seguro y la mayoría de los efectos adversos son reversibles con disminución en la dosis,^{13,47} además de que está contraindicado sólo en perros con insuficiencia renal.⁴⁷

El bromuro se administra principalmente como bromuro de potasio, pero también hay bromuro de sodio, en cápsulas o en solución; esta última facilita ajustes de la dosis. No hay diferencia entre las sales de sodio y potasio en cuanto a su eficacia, pero se prefieren las sales de potasio cuando se requiere el control de la ingesta de sodio como en casos de insuficiencia cardíaca congestiva. En contraparte, se usa bromuro de sodio cuando debe restringirse el consumo de potasio, como en casos de hiperadrenocorticismos.¹³

El rango terapéutico del bromuro de potasio sérico es entre 70 y 200 mg/dL (0.7 a 2 µg/mL),¹² pero muchos perros toleran dosis de 2.5 µg/mL.³

increases benzodiazepine elimination. The rectal via is used when the patient has an initial generalized seizure or when two or three generalized seizures occur 24 hours after the initial one.⁴⁷

Diazepam by the rectal via significantly decreases the number of cluster seizures within a 24-hour period, as well as the total number of convulsive events in dogs prone to this kind of seizures.⁴⁷ The dog's tail must be kept against the anus for almost three minutes after administration to avoid drug expulsion.⁴⁷ In case the dog keeps on suffering seizures or shows serious depression, breathing problems or blood around the anal region, an emergency treatment should be settled.^{13,47}

Clorazepate at 0.5 to 1 mg/kg dose tid contributes to IE control added to phenobarbital therapy. It has been observed that sustained-prolonged release capsules have no advantages when compared to those of regular release in dogs. Furthermore, serum levels decrease as time passes by and so dose must be elevated. Clorazepate increases phenobarbital concentrations that may induce adverse effects; thus it is recommended to monitor serum levels at two and four weeks.⁴⁷

Felbamate

Felbamate is useful for treating dogs with seizures refractory to bromide and phenobarbital. Its elimination half-life in dogs is five to six hours, therefore it has to be taken at least three times a day.⁵⁰ It has an elevated cost and doses up to 70 mg/kg tid are required in dogs. Hepatic toxicity by felbamate has been developed by some dogs when given along with other hepatotoxic drugs, as phenobarbital. Because of this, hepatic function must be assessed periodically.¹³ Other adverse effects include hematological abnormalities.⁵⁰

Gabapentin

Gabapentin is useful for patients with focal seizures and refractory to other drugs, according to Thomas.¹³ Its elimination half-life is from three to four hours.⁵⁰ Adverse effects are rare, but its cost is elevated.¹³ It has been used together with phenobarbital and potassium bromide. This combination increases the interictal period and decreases recuperation period in some epileptic patients. Adverse effects of the combination include sedation and ataxia of the pelvic limbs.⁵¹

Levetiracetam

Levetiracetam has a half-life of four to six hours in

Según algunos autores, la dosis inicial para perros es de 20 mg/kg bid,⁴⁷ aunque otros recomiendan 100 mg/kg bid durante dos días, antes de establecer la dosis de mantenimiento.⁸ Se recomienda administrar con la comida para reducir la náusea.⁴⁷ La dosis oral de mantenimiento recomendada es de 20-30 mg/kg sid¹³ o de 20-40 mg/kg sid o bid para alcanzar concentraciones séricas de 2 a 5 mg/mL.¹³ Algunos perros requieren y toleran dosis de mantenimiento de 70 mg/kg/día.³ Una peculiaridad en el uso del bromuro de potasio o sodio es que no alcanza concentraciones séricas que lleguen al estado estable durante varios meses debido a su larga vida media, por lo que es posible que no se logren reducciones marcadas en la intensidad o duración de las convulsiones durante varios meses.³ Esto último hace que muchos propietarios retiren a sus animales del tratamiento.

Las dosis de carga están ligadas a efectos indeseables, por lo que es preferible incrementar paulatinamente la dosis. Sólo se usan dosis de carga en perros con convulsiones frecuentes y severas o cuando se cambia rápidamente de fenobarbital a bromuro a causa de la toxicidad.⁴⁷ Para administrar las dosis de carga se administran 400 a 600 mg/kg de bromuro de potasio en cuatro dosis en un periodo de 24 horas⁴⁷ o en otro de tres a cinco días,³ mezcladas con el alimento para reducir náusea y vómito. Al día siguiente se administra la dosis regular de mantenimiento.⁴⁷ La dosis de carga se relaciona con sedación profunda y vómito severo con complicaciones secundarias, como neumonía por aspiración. Algunos perros presentan enfermedad inflamatoria del intestino y signos gastrointestinales.³

Si se utiliza bromuro de sodio la dosis debe disminuirse 15% con respecto a la dosis de bromuro de potasio.¹³ Se ha informado que algunos perros requieren y toleran niveles hasta de 4 mg/mL de bromuro utilizado como único fármaco anticonvulsivo; sin embargo, la dosis máxima está establecida por la respuesta clínica del paciente.¹³

Cuando se utiliza en politerapia junto con el fenobarbital se recomienda alcanzar concentraciones séricas de 25 µg/mL y de 1-1.5 a 2 mg/mL para el fenobarbital y el bromuro de potasio, respectivamente.^{12,13} Otros autores mencionan que la dosis de fenobarbital puede permanecer igual, a menos que los niveles séricos sean mayores a 40 µg/mL; sin embargo, también se aconseja que la dosis debe reducirse 50% al añadir bromuro de potasio⁸ cuando las concentraciones séricas de bromuro sean de al menos 1.5 mg/mL.¹³ En este caso, la disminución debe ocurrir gradualmente en un lapso de tres semanas.⁸ En los perros que todavía requieren fenobarbital para el control adecuado de las convulsiones, las concentraciones séricas de fenobarbital pueden estar por debajo del rango terapéu-

dogs. Its metabolism is cytochrome P450 independent and has renal excretion. Throughout assays on dogs refractory to phenobarbital and potassium bromide treatments, it was seen that when levetiracetam was added, seizure frequency decreased 54%, but still a mean of six seizures every three months was observed.⁵⁰

Zonisamide

It is estimated that elimination half-life of this drug is 15 hours. In a study on dogs with refractory epilepsy, it was found an 81.3% reduction in seizure frequency. However, other dogs showed increased seizure frequency in the same study. Adverse effects included sedation, ataxia and vomit.⁵⁰

Others

Phenytoin, diphenylhydantoin, valproic acid, carbamazepine and benzodiazepines have short anticonvulsive effect in dogs. Because of this, they are considered as poorly indicated for IE control in dogs.⁵² A similar situation has been described for carbamazepine due to its short half-life and difficulty to reach effective serum levels.³ Other anticonvulsive drugs proved in dogs include gamma vinyl-GABA (GV-GABA), that inhibits the enzyme GABA transaminase, blocking GABA biotransformation. And so, in contrast to benzodiazepines and barbiturates, GV-GABA allows the effects of endogenous GABA and since it is an irreversible blocker of GABA metabolism, its action time might be longer than the time it remains in tissue. Its efficacy has still not been carefully evaluated in dogs. Among the adverse effects detected for GV-GABA, the ones that stand out are reversible microvacuolation of myelin and hemolytic anemia when it is given combined with phenobarbital; disorientation it is also caused.⁵³

Table 6 presents relevant clinical data of the main anticonvulsive drugs for dogs.^{13,54,55}

Serum levels of anticonvulsive drugs do not always show a predictable relation to its dosing. It is recommended to assess their concentration every six to 12 months and in relevant clinical situations.³ Individualization of these values for each case is the most important feature. Dose changes have to be based on clinical observation as well as on serum levels.³ In order to interpret dosing interval and the period in which protection is lower in patients with renal or hepatic failure, and to correlate serum levels to toxicity clinical signs, assessment must be done at the time of the day when levels are thought to be the lowest.³

Table 7 summarizes information about adverse effects of antiepileptic drugs in dogs.^{8,13,25-27,29,47,49,54-67}

tico.⁴⁷ El fenobarbital puede ser discontinuado por completo en cerca de 20% de los perros.¹³ Si la meta es reducir o discontinuar el uso del fenobarbital, se debe esperar a que las concentraciones de bromuro lleguen al estado estable (aproximadamente cuatro meses) y después reducir el fenobarbital de 10% a 25% cada cuatro a seis semanas.⁴⁷

Según Dowling⁴⁷ la dosis nueva de fenobarbital y de bromuro de potasio se puede ajustar de acuerdo con la fórmula: dosis nueva = (dosis actual × concentración deseada)/concentración media. Esta fórmula también puede utilizarse para ajustar la dosis de bromuro de potasio.⁴⁷

El efecto adverso más común (25% de los casos) con el bromuro es la polifagia, ésta puede ser tan dramática que requiera una dieta baja en contenido calórico.⁴⁷ La toxicidad por bromuro de potasio se manifiesta con irritabilidad, búsqueda de atención, deambulación, sedación, anorexia, constipación,⁸ poliuria y polidipsia, ataxia,^{8,13} debilidad o espasticidad de miembros, incoordinación,⁴⁷ en casos raros, estupor, depresión, anisocoria; en casos extremos, dolor muscular.⁸ La debilidad y espasticidad musculares se asemejan a los signos asociados con enfermedades ortopédicas,^{3,13} como osteoartritis.⁴⁷ Si no se reduce la dosis, los signos progresan a cuadriplegia y apariencia de enfermedad generalizada de unidad motora con reflejos normales, semejando miastenia gravis.⁴⁷ Puede presentarse náusea quizá por la irritación gástrica directa causada por las sales hipertónicas de bromuro, ello se previene administrando el fármaco con comida, dividiendo la dosis en dos o más, o utilizando las sales de sodio en lugar de las de potasio.¹³ Estos efectos adversos se resuelven alrededor de una semana después de la disminución de la dosis.⁴⁶ Según Knowles,³ la sedación y debilidad de miembros pélvicos se vuelven problemas significativos en terapias de combinación de bromuro y fenobarbital; cuando las concentraciones de fenobarbital son mayores de 35 µg/mL y las concentraciones de bromuro son de 2.5 mg/mL, la debilidad puede mejorar disminuyendo las dosis de fenobarbital.

Tanto al fenobarbital como al bromuro de potasio se les ha asociado con el desarrollo de pancreatitis; pero aún no se establece una correspondencia clara.⁸

Existe variabilidad en las concentraciones terapéuticas y tóxicas para el bromuro, por lo que se debe instruir al propietario del animal para que esté atento a la aparición de signos tempranos de toxicidad. Cuando se presenten signos de toxicidad severa, puede tratarse al paciente con solución de cloruro de sodio a 0.9% iv a dosis de mantenimiento durante 12 horas.⁴⁷

Las dietas con alto contenido de cloruro, como algunas calculolíticas, aumentan la eliminación del bromuro, y con ello una pérdida en el control de las

Therapy monitoring

In most of the cases, anticonvulsive drugs must be given for several weeks before obtaining the maximum anticonvulsive effects. Seizure control is hard to evaluate in dogs that present them at very wide intervals.¹³ One of the reasons of an inadequate control is when dose is not maximized before discarding a particular drug.¹³

Serum level monitoring might help to determine optimum dose. This procedure is recommended when there are dosing changes or when seizures are not properly controlled to decide if dose adjustments are needed before changing drugs or adding another one to the therapeutic protocol. It is also useful when there are dose-related toxicity signs and every six to 12 months to verify that pharmacokinetic changes are not causing variation on the optimum serum levels.¹³

One sample collected just before the dose is given is enough in most of the cases. If the dose interval is higher than 33% of the drug half-life, a sample at peak level (four to six hours after administration) and another of the lowest level in the dose interval help document proximity to toxic and subtherapeutic doses, as well as estimation of the half-life to modify dose interval, if needed.¹³ Samples are better taken during fasting, since lipaemia may interfere drug level assessment. Tubes for serum separation must not be used, because silicone may melt to the drug and alter assessment results.¹³

Therapy withdrawal

Deciding when the administration of an antiepileptic drug must be stopped is as important as when to start it.³ Data from human medicine point out that if a treated patient is maintained without crisis for a long period (three to five years), with periodical EEG within normal reasonable parameters, dose of the anticonvulsive medicine can be decreased. It is said that animals with cryptogenic IE can achieve this objective,¹² and that those with IE are considered in decline after a period of one to two years without seizures.³ Treatment withdrawal can be tried in dogs that have not shown seizures in one or two year periods.¹³ In these cases, dose is gradually decreased during a period of six months to one year.³ However, the most frequent situation is that the patient requires daily medication for the rest of its life.^{3,12} Because there is no information on re-emerging risk in dogs, it is impossible to predict in which patients therapy withdrawal will be successful.^{3,12} It is important to point out that therapy abandonment may result in seizures or status epilepticus. If seizure repetitiveness existed during the withdrawal period, treatment must be restarted.¹³

convulsiones.^{8,13,49} Dowling⁴⁷ menciona que los perros que consumen dietas altas en sales pueden requerir dosis de 50 a 80 mg/kg para mantener concentraciones séricas adecuadas.

La insuficiencia renal disminuye la eliminación del bromuro, por lo que en perros con isostenuria persistente o azotemia, la dosis inicial debe dividirse a la mitad y las concentraciones séricas se vigilarán con atención.¹³

Primidona

Es un análogo del fenobarbital, cuyo metabolito primario es el fenobarbital. Se estima que más de 85% del efecto anticonvulsivo de la primidona se debe al metabolito, por ello su uso no es alternativa terapéutica; además, es más hepatotóxico.^{8,13} Sin embargo, se pondera que algunos perros se benefician más con la primidona o sus metabolitos (fenobarbital y feniltilmolonamida) que con el fenobarbital solo. Con el fin de cambiar de fenobarbital a primidona, se deben administrar 250 mg de primidona por cada 65 mg de fenobarbital, para mantener concentraciones séricas similares al fenobarbital.³

Benzodiacepinas

Las benzodiacepinas, como el diacepam, loracepam, clonazepam y clorazepato, son potentes anticonvulsivos, pero tienen muchas limitantes para su uso como terapia de mantenimiento. Las benzodiacepinas son eficaces para el tratamiento de emergencia en casos de *status epilepticus* o en convulsiones seriadas; también cuando hay probabilidad de que ocurran convulsiones, como en el caso de las precipitadas por estrés o privación de sueño. Tienen un periodo de acción corto, por lo que se requiere administración frecuente para mantener niveles séricos adecuados. Asimismo, se desarrolla tolerancia (incluyendo tolerancia cruzada) a su actividad anticonvulsiva. Así, su uso crónico provoca que el tratamiento de convulsiones con diacepam en casos de emergencia sea menos eficaz.¹³

Se usa diacepam iv en casos de *status epilepticus* o convulsiones en serie como tratamiento de primera elección. En algunos casos será necesario utilizar la administración intrarrectal, pero aumentando la dosis en 25%-30%.¹² La administración vía rectal logra picos séricos más elevados en comparación con la administración oral o intramuscular. La dosis por esta vía va de 0.5-2 mg/kg en perros con terapia crónica con fenobarbital, ya que éste aumenta la eliminación de benzodiacepinas. Esta vía se utiliza cuando el perro presenta convulsión generalizada inicial o cuando se presentan dos o tres convulsiones generalizadas 24 horas después de la convulsión inicial.⁴⁷

Refractory epilepsy

An epileptic refractory individual has persistent crisis despite having serum levels of antiepileptic drugs within therapeutic range. Refractory epilepsy is also defined as one that has unsatisfactory crisis control despite receiving proper treatment, with the maximum tolerated doses and acceptable adverse effects.¹² Seizures can be controlled in some cases, but with excessive sedation.³ Animals with refractory epilepsy are usually euthanized.⁹

Approximately 25% of the epileptic dogs can never be controlled with anticonvulsive medication.^{13,46} Many of these have cluster seizures or *status epilepticus* that need emergency treatment.⁴⁷ Diagnostic mistakes (such as failure at recognizing non-paroxysmic epilepsy or underlying causes that may provoke seizures) or handling mistakes (as use of poorly effective drugs, inadequate doses, too-long dosing intervals, owner's failure to provide them) have to be searched in cases of refractory epilepsy if treatment failure can be attributed to them.¹³ Diagnostic factors affecting epilepsy control include crisis recognition mistakes,^{12,13} as well as classification errors, presence of progressive brain diseases or triggering factors.¹² Factors that affect crisis control during treatment are incorrect drug choice,^{12,13} inadequate doses, treatments that are not long enough,^{12,13} inappropriate drug association, pharmacokinetic interactions, coexistence of other diseases, lack of information by the owner, among others.¹²

Inadequate doses, wrong dose intervals or failure at achieving high serum levels are seen in many cases.³ Inadequate dosing by the owner may be easily ruled out measuring the low concentrations in the dose intervals. Treatment pharmacokinetics must be considered as well, along with all other drugs that the patient is taking. For example, corticosteroids, that might decrease anticonvulsive effect by inducing hepatic enzymes. Likewise, pro-convulsive activity of estrogens is ignored when the clinical history of the patient is reviewed. Estrogens should be avoided because they can exacerbate seizures.³

Between 20% and 40% of the epileptic dogs are refractory to phenobarbital treatment and approximately 40% of them are also resistant to potassium bromide.^{12,68} The phenobarbital refractory condition might be related to GABA brain concentrations because phenobarbital promotes the GABA-mediated inhibitory activity, increasing frequency of the Cl⁻ channels.¹² Thus it is possible that animals with low initial GABA levels have a poor response to phenobarbital therapy.⁶⁹

En los perros con predisposición a convulsiones en racimo, el diazepam vía rectal disminuye significativamente el número de convulsiones en racimo en un periodo de 24 horas, así como el número total de eventos convulsivos.⁴⁷ Puede repetirse la administración hasta tres veces en 24 horas. La cola del perro debe ser mantenida contra el ano por casi tres minutos después de la administración para evitar expulsión del fármaco.⁴⁷ En caso de que el perro siga convulsionando o presente depresión severa, dificultad para respirar o sangre alrededor de la región anal, será necesario instaurar un tratamiento de urgencia.^{13,47}

El clorazepato a dosis de 0.5 a 1 mg/kg tid contribuye al control de EI añadido a la terapia de fenobarbital. Se ha observado que las cápsulas de liberación sostenida-prolongada no tienen ventaja en comparación con las de liberación regular en perros, además los niveles séricos disminuyen con el tiempo, por ello se requiere incrementar la dosis. El clorazepato puede aumentar las concentraciones de fenobarbital, ello puede inducir la aparición de efectos adversos, por lo que se recomienda vigilar las concentraciones séricas de ambos a las dos y a las cuatro semanas.⁴⁷

Felbamato

Es útil en el tratamiento para perros con convulsiones refractarias a bromuro y al fenobarbital. Su vida media de eliminación en perros es de cinco a seis horas, por lo que es necesario administrarlo cuando menos tres veces al día.⁵⁰ Su costo es elevado y se requieren dosis hasta de 70 mg/kg tid en perros. Algunos de éstos han desarrollado toxicidad hepática con el felbamato administrado junto con otros fármacos hepatotóxicos, como el fenobarbital, por lo que se debe evaluar la función hepática periódicamente.¹³ Otros efectos adversos incluyen anomalías hematológicas.⁵⁰

Gabapentina

Según Thomas,¹³ este fármaco es útil en pacientes con convulsiones focales y refractarias a otros fármacos. Su vida media de eliminación es de tres a cuatro horas.⁵⁰ Los efectos adversos son raros pero su costo es elevado.¹³ Se ha utilizado conjuntamente con fenobarbital y bromuro de potasio; se ha observado que esta combinación incrementa el periodo interictal y disminuye el periodo de recuperación en algunos pacientes epilépticos. Los efectos adversos de esta combinación incluyeron sedación y ataxia en miembros pélvicos.⁵¹

Levetiracetam

El levetiracetam tiene vida media de cuatro a seis horas en perros. Su metabolismo es independiente del

Other treatments

According to Thomas,¹³ while 25% of the epileptic patients do not respond to anticonvulsive medication, all efforts are justified to help them.

There are few alternatives to the pharmacological treatment, but there are many others under study.⁹ One of them is the surgical longitudinal division of the callous body that has been successfully done in humans. Theoretically, it decreases "mirror focus" and kindling possibilities that commonly increase seizure frequency, seriousness and length.⁹ This technique has been described and used in a few dogs, but long term results have not been described yet.¹³ However, the possible complications are many and feasibility for this procedure in dogs is scarce.⁹ Focal cortical resection is also done in humans using electroencephalography and other techniques to identify the epileptic focus. Nevertheless, this technique has not been further investigated in dogs because the ability to locate the focus is limited.¹³

Vagus nerve stimulation has also been tried using a pulse generator, similar to a pacemaker.¹³ The anticonvulsive mechanism is not yet understood, but it is thought that stimulation of the vagus afferent fibers probably modifies cerebral electric activity decreasing seizure susceptibility. This technique is effective to inhibit experimentally induced seizures in dogs.¹³

Ocular pressure has been used effectively in some cases for seizure treatment in dogs.^{13,70} Probably the action mechanism of this procedure is related to vagal stimulation. One of the mechanisms for antiepileptic effect is vagal stimulation in rats. It has been found that it desynchronizes electroencephalographic patterns; therefore, desynchronizes neurons of the cerebral cortex.⁷⁰ In this case, one of the eyes is manually compressed by digital pressure on the upper eyelid for 10 to 60 seconds, and repeating this procedure at five minute intervals during variable periods, according to seizure control.^{13,70} Such procedure has varied success rates, but not steadily, even with the same dog. Apparently it prevents seizure onset, in some cases it stops them or make them shorter. Even though some dogs keep on showing seizures when ocular pressure is stopped, the temporal decrease of the anticonvulsive activity facilitates drug administration or transport of the patients to hospital.⁷⁰

Another type of treatment that must be considered^{3,8} and that has been used for epilepsy treatment is acupuncture.^{4,13} It is a non-pharmacological method without adverse effects or important risks for the patients when applied by a trained veterinary acupuncturist.⁴

One way to stimulate acupuncture points is to introduce some material into the acupuncture point

citocromo P450 y tiene excreción renal. En ensayos en perros refractarios al tratamiento con fenobarbital y bromuro de potasio, al adicionar levetiracetam la frecuencia de convulsiones disminuyó en 54%, pero aún presentaban un promedio de seis convulsiones cada tres meses.⁵⁰

Zonisamida

Se estima que la vida media de eliminación de este fármaco es de 15 horas. En un estudio con perros con epilepsia refractaria se observó reducción de 81.3% en la frecuencia de las convulsiones, aunque otros perros del mismo estudio sufrieron aumento en la frecuencia de éstas. Los efectos adversos incluyeron sedación, ataxia y vómito.⁵⁰

Otros

La fenitoína, difenilhidantoína, el ácido valproico, la carbamazepina y las benzodiazepinas tienen efecto anticonvulsivo corto en el perro, como consecuencia de lo anterior se les considera poco indicados para el control de EI en perros.⁵² Algo similar se ha descrito para la carbamazepina por su corta vida media y dificultad para alcanzar niveles séricos efectivos.³ Otros anticonvulsivos que se han probado en perros incluyen gammavinil-GABA (GV-GABA), que es inhibidor de la enzima GABA transaminasa, por lo que bloquea la biotransformación del GABA. Así, a diferencia de benzodiazepinas y barbitúricos, el GV-GABA permite los efectos del GABA endógeno y como es un bloqueador irreversible del metabolismo del GABA, su tiempo de acción podría ser mayor que el tiempo que permanece en tejidos. Aún no se ha evaluado meticulosamente su eficacia en perros. Entre los efectos adversos que han sido detectados para GV-GABA se distingue la microvacuolización reversible de la mielina, anemia hemolítica cuando se administra en combinación con fenobarbital, y también provoca desorientación.⁵³

En el Cuadro 6 se presentan los datos clínicos relevantes de los principales fármacos anticonvulsivos en perros.^{13,54,55}

Las concentraciones séricas de los fármacos anticonvulsivos no siempre muestran relación predecible con su dosificación. Se recomienda determinar su concentración cada seis a 12 meses y en situaciones clínicamente relevantes.³ Lo más importante es que estos valores sean individualizados en cada caso, los cambios en la dosis deben estar basados tanto en observaciones clínicas como en concentraciones séricas.³ La medición debe realizarse en la hora del día en la que se cree que la concentración es más baja a fin de interpretar el intervalo de dosificación y el periodo en que la protección es más baja en pacientes con falla

Cuadro 6

USO DE FÁRMACOS ANTICONVULSIVOS EN PERROS^{13,54,55}ANTICONVULSIVE DRUG USE IN DOGS^{13,54,55}

Drug	Indication	Initial maintenance dose (mg/kg)	Load dose* (mg/kg)	Half-life	Time to achieve stable state	Optimum serum level
Phenobarbital	Initial therapy	2-4 PO c/12 hours	12-24 PO IM	37-89 hours	10 days	20-35 µg/mL
Potassium bromide	Initial therapy	10-30 PO c/24 hours	400-600 PO divided into five doses	24-46 days	3-4 months	2-3 mg/mL
	Along with phenobarbital	20-40 PO c/24 hours	400-600 PO divided into five doses	24-46 days	3-4 months	1-2 mg/mL
Clorazepate	Along with phenobarbital	0.5-1 PO c/8 hours	Does not apply	4-6 hours	< 24 h	150-400 ng/mL (diazepam and metabolites)
Clorazepate	Along with phenobarbital or potassium bromide	2 PO bid	Does not apply	5 hours	< 24 h	-
Valproic acid		60 PO every eight hours, 10-60 PO tid		1.5-3 hours		
Felbamate	Second choice therapy	15 PO c/8 hours	Does not apply	4.5-6.5 hours	1 day	-
Gabapentin	Second choice therapy	100-300 mg PO c/8 hours o 30-60 tid or qid	Does not apply	3-4 hours	< 24 h	-
Diazepam	<i>Status epilepticus</i>	Dog not treated with phenobarbital: 1 mg/kg rectal via Dogs with phenobarbital: 2 mg/kg rectal via	Does not apply	1-3 hours	< 24 h	-
Primidone		5-10 PO bid		5-10 hours		
Carbamazepine		40 PO tid		1-2 hours		
Levetiracetam		5-25 PO bid				
Zonisamide		2-4 bid		15 hours		

* Used for acute control of epilepsy, associated with the presence of adverse reactions

PO = *per os*; bid = two times a day; tid = three times a day; qid = four times a day

and maintain it inside for a short period. This material may be needles, buckshots, metallic threads, sutures or something else.⁴

There are reports that mention acupuncture as a treatment method for epilepsy.⁴ Traditional acupuncture for convulsive diseases in dogs involves needle use in acupuncture points located in the gallbladder (GB), urinary bladder (UB), spleen-pancreas (SP), liver (LIV), conception vessel (CV), governing vessel (GV) meridians and extra points, including auricular points or gold buckshots on acupuncture points.⁴ These reports have partially or totally describe seizure treatment.⁴ Acupuncture has been effective for early IE treatment; besides rising carbamazepine ability to

renal o hepática y para correlacionar concentraciones séricas con signos clínicos de toxicidad.³

En el Cuadro 7 se resume la información sobre los efectos adversos de los fármacos antiepilépticos en perros.^{8,13,25-27,29,47,49,54-67}

Vigilancia de la terapia

En la mayoría de los casos, los fármacos anticonvulsivos deben ser administrados varias semanas antes de obtener los efectos anticonvulsivos máximos. Es difícil evaluar el control de las convulsiones en perros que las presentan con intervalos muy amplios.¹³ Una de las razones por las que puede haber un mal control es

Cuadro 7

EFFECTOS ADVERSOS Y DESVENTAJAS DE LOS FÁRMACOS UTILIZADOS PARA
EL TRATAMIENTO DE EI

ADVERSE EFFECTS AND DISADVANTAGES OF DRUGS USED FOR IE TREATMENT

<i>Drug</i>	<i>Adverse effects or disadvantages</i>
Phenobarbital	<p>Transient lethargy,⁴⁶ sedation, ataxia, polyuria, polydipsia,^{8,13,46,54} weight gain^{8,46} (it is said that tolerance to these effects usually develops in two weeks,⁴⁶ behavioral changes).^{46,54}</p> <p>Paradoxical hyperactivity occasionally presents.⁸</p> <p>Idiosyncratic reactions might appear such as hematological abnormalities including neutropenia,⁵⁶ anemia, thrombocytopenia, that can be reversible by drug withdrawal.^{56,57}</p> <p>Prolonged use: moderate increase of alkaline phosphatase, alanine amino transferase, glutamate dehydrogenase⁸ and hepatotoxicity^{8,13} that may be reversible if it is early detected and drug is removed; however, this adverse effect might be irreversible and fatal.⁵⁸</p> <p>Hepatotoxicity diagnosis is hard and cannot be done by a single test. Hepatic function tests must be done (bile acids in serum)⁵²</p> <p>Constant blood levels are reached until 10 to 15 days after therapy onset, due to its prolonged half-life.⁸</p> <p>Optimum serum levels vary per individual between 15 to 45µg/m⁸ and bioavailability varies among individuals, and so treatment at the right dose does not warranty proper serum levels.⁵⁴</p> <p>Toxic serum levels may occur at 10 mg/kg doses.⁸</p> <p>Bile excretion and hepatic microsomal enzyme activity increase, thus levels of other drug metabolized by liver can be reduced.²⁵</p> <p>Partial seizures are relatively refractory to phenobarbital in human patients.⁵⁴</p> <p>Some dogs may have idiopathic reaction of the bone marrow with neutropenia, thrombocytopenia and anemia.⁵⁴</p> <p>Therapy must not be suddenly withdrew because it may cause seizures.^{29,59}</p> <p>Oral doping has poor relation to serum levels.⁵⁹</p>
Primidone	<p>85% of its anticonvulsive effects are due to its phenobarbital metabolite.¹³</p> <p>It is more expensive and causes hepatotoxicity more commonly than phenobarbital.²⁷</p>
Potassium bromide	<p>Bromism may occur (bromide toxicosis): personality changes (irritability, attention search, sedation,¹³ polyuria, polydipsia,⁹ disorientation, proprioception loss, muscle weakness, incoordination and spasms⁴⁷ in pelvis limbs, ataxia, comma.^{26,30,60} These signs usually resolve a week after dose decrease.⁶⁰</p> <p>Irritability and anxiety (or behavioral change: sedation with depression, aggression, attention search, straying) generally require dose decrease or therapy withdrawal.⁴⁷</p> <p>Potassium bromide and phenobarbital have been associated with pancreatitis development.⁸</p> <p>It has been associated with vomit, anorexia, constipation and rarely astonishment, ataxia, depression, anisocoria and muscle pain.⁶¹</p> <p>Vomit may happen, probable due to gastric irritation by the hypertonic bromide salts.¹³</p> <p>Pruritic lesions.⁴⁷</p> <p>Chloride high diets might increase bromide elimination and may cause loss of seizure control.⁴⁹</p> <p>The only accurate method to measure bromide levels is the "gold chloride" technique.¹³</p> <p>Requires almost four months to reach a stable state.⁵⁵</p>
Phenytoin	<p>It has not proven to be an efficacious anticonvulsive in dogs because of the difficulty to achieve proper therapeutic levels due to its short half-life and bad absorption in the gastrointestinal tract.⁵⁵</p>
Benzodiazepines	<p>They need frequent doping to keep proper serum levels because of their short action length.</p> <p>Long term therapy may cause tolerance to the anticonvulsive activity.¹³</p> <p>Tolerance towards diazepam, clonazepam and clorazepate has been observed in dogs.^{62,63}</p> <p>Crossed tolerance may develop after prolonged use¹³ and it might impede diazepam use as emergency seizure treatment.²⁹</p> <p>Clorazepate usually increases phenobarbital serum levels, what may cause adverse effects.⁵²</p> <p>Clorazepate serum levels tend to decrease in time, and subsequent increases are needed.⁵²</p>
Valproic acid	<p>It is rapidly metabolized in dogs.⁶⁴</p> <p>Potential adverse effects include alopecia, vomit and hepatotoxicity.^{13,30}</p>
Felbamate	<p>Therapeutic ranges for dogs have not been established, thus therapeutic monitoring is not particularly useful.¹³</p> <p>Nervousness and hyperexcitability may show at high doses.^{13,30}</p> <p>Hepatic disease has been observed in some dogs medicated with felbamate combined with other hepatotoxic drugs as phenobarbital.^{13,65}</p> <p>Dry keratoconjunctivitis, blood alterations including thrombocytopenia, lymphopenia and leukopenia.⁶⁶</p> <p>Very expensive.¹³</p>
Carbamazepine	<p>Transient leukopenia.⁶⁷</p>
Gabapentin	<p>Very short half-life, that difficults reaching stable levels even when given three times a day.⁵⁵</p> <p>Very expensive.⁵⁶</p> <p>Sedation, ataxia.⁵⁵</p>
Zonisamide	<p>Sedation, ataxia, vomit, some dogs had seizure frequency increase.⁵⁵</p>

control this disease.⁷² Although, acupuncture was not effective in this same study treating induced seizures, such as sequels from canine distemper virus infection.⁵³

Even though the action mechanisms of acupuncture are still not known, some studies have proved the neuronal chain that forms the somatovisceral connection between an acupuncture point and the target organ.⁷³

Regarding diet management, the beneficial effect of fasting has been recognized in humans; it has been suggested that the ketoacidosis derived from decrease caloric income has anticonvulsive effects.¹³ Ketogenic diets are mainly used in children with refractory epilepsy. However, they are poorly tasty and require accurate nutrient assessment and constant watching. If such diets are useful in dogs is still unknown.¹³ It is important to consider that dogs are more resistant to ketosis induced by fasting. Furthermore, it is possible that ketogenic diets for humans are not effective for dogs. Moreover, the possible adverse effects, as pancreatitis induction, restrict their use and are not recommended for dogs while there are no safety or efficacy evaluations.¹³

Likewise, food allergy has been related to seizure development in humans, and there are reports on dogs in which seizures stopped with restrictive diets. Although details from diagnostic and monitoring tests are missed. Despite the existence of scarce evidence suggesting that food allergy is a seizure cause in dogs, Thomas¹³ suggests introduction of a hypoallergenic diets a reasonable option in refractory epilepsy patients.

Conclusions

IE is a disease that the small animal clinician surely will face; its diagnosis, treatment and management are important challenges. It is essential to be well informed about how to make diagnosis and the available therapeutic options, considering advantages, adverse effects and restrictions. For example, reduction of at least 50% of seizure frequency is considered as success for IE treatment and management. However, intensity of the ictal phase has been poorly assessed, being such a key point to improve patient welfare. Contrary to human pharmacological treatment for epilepsy, pharmacological options for canine IE are reduced. There are only pharmacological and clinical data regarding phenobarbital and potassium bromide. Nonetheless, prolonged-release pharmacological design of many other active ingredients (valproic acid, gabapentin, carbamazepine, felbamate, among others), might change this situation and contribute to IE prognosis. The possibility to find epileptic patients refractory to

cuando no se maximiza la dosis antes de descartar un fármaco en particular.¹³

La vigilancia de las concentraciones séricas puede ayudar a determinar la dosis óptima. Se recomienda realizar este procedimiento cuando existan cambios en la dosificación, cuando las convulsiones no se controlen adecuadamente para determinar si es necesario ajustar la dosis antes de cambiar de fármaco o añadir otro al protocolo terapéutico, así como cuando hay signos de toxicidad relacionados con la dosis, y cada seis a 12 meses para verificar que los cambios en la farmacocinética no ocasionen variación en las concentraciones séricas óptimas.¹³

En la mayoría de los casos es suficiente una muestra recolectada justo antes de que se administre la dosis. Si el intervalo de dosificación es mayor a 33% de la vida media del fármaco, una muestra a nivel pico (cuatro a cinco horas después de la administración) y otra de la concentración inferior en el intervalo de dosificación ayuda a documentar la proximidad a las concentraciones tóxica y subterapéutica, así como a estimar la vida media para que se modifique el intervalo de dosificación, si fuera necesario.¹³ Es mejor que las muestras se tomen en ayunas, ya que la lipemia puede interferir al realizar las mediciones de la concentración del fármaco. No deben usarse tubos de separación de suero, ya que el silicón puede unirse al fármaco y alterar los resultados de las mediciones.¹³

Interrupción de la terapia

La decisión de cuándo debe detenerse la administración de un fármaco antiepiléptico es tan importante como la de comenzarla.³ Datos provenientes de medicina humana indican que si un paciente tratado se mantiene libre de crisis durante un periodo prolongado (tres a cinco años), con EEG periódicos dentro de parámetros razonablemente normales, se puede disminuir la dosis del medicamento anticonvulsivo. Se dice que algunos animales con EI o criptogénica pueden lograr este objetivo,¹² y que los animales con EI se consideran en remisión si ha transcurrido un periodo de entre uno a dos años sin convulsiones.³ Puede intentarse el retiro del tratamiento en perros que no han presentado convulsiones en periodos de uno a dos años.¹³ En estos casos la dosis se disminuye gradualmente durante un periodo de seis meses a un año.³ Sin embargo, lo más frecuente es que se requiera medicación diaria por el resto de vida del paciente.^{3,12} No existe información acerca de los riesgos de recurrencia en perros, por lo que es imposible predecir en qué pacientes puede ser retirada la terapia con éxito.^{3,12} Es importante señalar que la suspensión de la medicación anticonvulsiva puede resultar en convulsiones o *status epilepticus*. Si existiera recurrencia

anticonvulsives is higher than that for human epilepsy. Moreover, the aforementioned options for IE control in dogs have adverse effects and negative pharmacological interactions well defined. It forces the clinician to choose between two problems. Finally, the intention of this paper is to provide an integral vision on such pathology and to give therapeutic options regarding efficacy and safety.

Acknowledgements

This study was supported by project PAPIIT 222906-3 of the National Autonomous University of Mexico.

Referencias

1. Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, Hall W, LaMantia A, McNamara J *et al.* Neuroscience. 3rd ed. Massachusetts: Sinauer Associates Inc., 2004.
2. López-Hernández E, Bravo J, Solís H. Epilepsia y antiepilepticos de primera y segunda generación. Aspectos básicos útiles en la práctica clínica. Rev Fac Med UNAM 2005, 48: 201-209.
3. Knowles K. Idiopathic epilepsy. Clin Tech Small Anim Pract 1998; 13: 144-151.
4. Janssens LA. Ear acupuncture for treatment of epilepsy in the dog. Prog Vet Neurol 1989; 1: 89-94.
5. Bagley R. Fundamentals of Veterinary Clinical Neurology. Iowa: Blackwell Publishing, 2005.
6. Holliday T, Cunningham J, Gutnick M. Comparative clinical and electroencephalographic studies of canine epilepsy. Epilepsia 1970; 11: 281-292.
7. Muñana K, Vitek S, Tarver W, Saito M, Skeen T, Sharp N *et al.* Use of vagal nerve stimulation as a treatment for refractory epilepsy in dogs. J Am Vet Med Assoc 2002; 221: 977-983.
8. Bollinger-Schmitz K, Kline K. An overview of canine idiopathic epilepsy for the small animal practitioner. Iowa: Iowa State Univ Vet 2000; 62: 23-29.
9. Chang Y, Mellor DJ, Anderson TJ. Idiopathic epilepsy in dogs: owner's perspectives on management with phenobarbitone and/or potassium bromide. J Small Anim Pract 2006, 47: 574-581.
10. Heynold Y, Faessler D, Steffer F, Jaggy A. Clinical, epidemiological, and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 Labrador retrievers: a long term study. J Small Anim Pract 1997; 38: 7-14.
11. Jaggy A, Bernardini M. Idiopathic epilepsy in 125 dogs: a long-term study. Clinical and electroencephalographic findings. J Small Anim Pract 1998; 39: 23-29.
12. Pellegrino F. Epilepsia y síndromes epilépticos. En: Pellegrino F, Suraniti A, Garibaldi L, editores. El Libro de Neurología para la Práctica Clínica. Argentina: Intermedica, 2003: 255-280.
13. Thomas WB. Idiopathic epilepsy in dogs. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2000; 30: 183-206.
14. March PA. Seizures: Classification, etiologies, and pathophysiology. Clin Tech Small Anim Pract 1998; 13:119-131.

de las convulsiones durante el periodo de retiro, debe reiniciarse el tratamiento.¹³

Epilepsia refractaria

Un individuo epiléptico refractario es aquel en el que persisten las crisis a pesar de que posea concentraciones de los fármacos antiepilepticos en plasma dentro del rango terapéutico. También se define como epilepsia refractaria aquella en la que se ejerce un control insatisfactorio de las crisis a pesar de su tratamiento adecuado, con las máximas dosis toleradas y efectos adversos aceptables.¹² En algunos casos, las convulsiones pueden ser controladas, pero el precio es una sedación excesiva.³ Generalmente a los animales con epilepsia refractaria se les aplica la eutanasia.⁹

Aproximadamente 25% de los perros con epilepsia nunca pueden ser controlados con fármacos anticonvulsivos.^{13,46} Muchos de éstos presentan convulsiones en racimo o *status epilepticus* que requieren tratamiento de urgencia.⁴⁷ En caso de pacientes con epilepsia refractaria, deben buscarse errores en el diagnóstico (como falla al reconocer problemas paroxísticos no epilépticos o causas subyacentes que puedan provocar convulsiones) o manejo (como uso de fármacos poco efectivos, dosis incorrectas, intervalos de dosificación muy largos, falla en la administración por parte de los propietarios) a los cuales pudiera atribuírseles la falla del tratamiento.¹³ Los factores en el diagnóstico que afectan el control de las epilepsias incluyen errores en el reconocimiento de la crisis,^{12,13} así como en la clasificación del tipo de epilepsia, presencia de enfermedades cerebrales progresivas o de factores precipitantes.¹² En cuanto a los factores en el tratamiento que afectan el control de las crisis, son la elección incorrecta del fármaco,^{12,13} empleo de dosis inadecuadas, tratamientos que no son suficientemente largos,^{12,13} asociación inapropiada de fármacos, interacciones farmacocinéticas, coexistencia de otras enfermedades, carencia de información por parte del propietario, entre otros aspectos.¹²

En muchos casos puede encontrarse dosis inadecuadas, intervalos de dosificación incorrectos o fallas en la obtención de niveles séricos elevados.³ La dosificación inadecuada por parte del propietario puede descartarse fácilmente midiendo las concentraciones inferiores en el intervalo de dosificación. También debe considerarse la farmacocinética de tratamiento, así como todos los otros fármacos que toma el paciente; por ejemplo, los corticosteroides, que al causar inducción de enzimas hepáticas pueden disminuir el efecto de los anticonvulsivos. Asimismo, la actividad proconvulsiva de los estrógenos es ignorada cuando se revisa la historia médica de un paciente, los

15. Berendt M, Gram L. Epilepsy and seizure classification in 63 dogs: a reappraisal of veterinary epilepsy terminology. *J Vet Intern Med* 1999; 13: 14-20.
16. López-Hernández E, Bravo J, Solís H. Epilepsia y antiépilépticos de primera y segunda generación. Aspectos básicos útiles en la práctica clínica. *Rev Fac Med UNAM* 2005; 48: 201-209.
17. Solís H, Bravo J, Galindo-Morales J. Modificación de la inhibición recurrente por la estimulación eléctrica iterativa o por aplicación local de fármacos convulsionantes al hipocampo. En: Otero-Siliceo E, editor. *Epilepsia Experimental*. México (DF): Academia Mexicana de Neurología, 1991: 211-223.
18. Palma E, Spinelli G, Torchia G, Martinez-Torres A, Ragazzino D, Miledi R *et al*. Abnormal GABA_A receptors from the human epileptic hippocampal subiculum microtransplanted to *Xenopus* oocytes. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102: 2514-2518.
19. Palma E, Amici M, Sobrero F, Spinelli G, Di Angelantonio S, Ragazzino D *et al*. Anomalous levels of Cl⁻ transporters in the hippocampal subiculum from temporal lobe epilepsy patients make GABA excitatory. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103: 8465-8468.
20. Morita T, Takahashi M, Takeuchi T, Hikasa Y, Ikeda S, Sawasa M *et al*. Changes in extracellular neurotransmitters in the cerebrum of familial idiopathic epileptic Shetland Sheepdogs using an intracerebral microdialysis technique and immunohistochemical study for glutamate metabolites. *J Vet Med Sci* 2005; 67: 1119-1126.
21. Solís H, Bravo J, Galindo-Morales J, López E. Participación de la inhibición recurrente en algunos modelos de convulsiones generalizadas. En: Feria A, Martínez D, Rubio F, editores. *Epilepsia*. Aspectos neurobiológicos, médicos y sociales. México (DF): Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Departamento de Publicaciones Científicas, 1997: 66-80.
22. Palmer AC. Pathological changes in the brain associated with fits in dogs. *Vet Rec* 1972; 90: 167-172.
23. Ellenberger C, Mevissen M, Doherr M, Scholtysik G, Jaggy A. Inhibitory and excitatory neurotransmitters in the cerebrospinal fluid of epileptic dogs. *Am J Vet Res* 2004; 65: 1108-1113.
24. Chen J, Naylor D, Wasterlain C. Advances in pathophysiology of *status epilepticus*. *Acta Neurol Scand Suppl* 2007; 186: 7-15.
25. Center S. Seizures in the dog and cat. *Kal Kan Forum* 1986; 5: 11-18.
26. Schwartz-Porsche D. Seizures. In: Braund K.G, editor. *Clinical syndrome in veterinary neurology*. 2nd ed. St. Louis: Mosby Year Book 1994: 234-251.
27. Shell LG. Understanding the fundamentals of seizures. *Vet Med* 1993; 88: 622-628.
28. Le Couteur RA. Seizures and Epilepsy. In: Wheeler SJ, editors. *Manual of Small Animal Neurology*. 2nd ed. Gloucestershire: British Small Animal Veterinary Association Publishing, 1995: 95-111.
29. Podell M, Fenner WR, Powers JD. Seizure classification in dogs from a nonreferral-based population. *J Am Vet Med Assoc* 1995; 206: 1721-1728.

estrógenos pueden exacerbar las convulsiones, por lo que deben evitarse.³

Entre 20% y 40% de los perros epilépticos son refractarios al tratamiento con fenobarbital y aproximadamente 40% de ellos también son resistentes al bromuro de potasio.^{12,68} Como el fenobarbital potencia la acción inhibitoria mediada por GABA, aumentando la frecuencia de apertura de los canales de Cl⁻, la condición de refractariedad al fenobarbital podría estar relacionada con las concentraciones cerebrales de GABA;¹² es posible que los animales con baja concentración inicial de GABA tengan mala respuesta a la terapia con fenobarbital.⁶⁹

Otros tratamientos

Según Thomas,¹³ mientras 25% de los pacientes con epilepsia no respondan a medicación anticonvulsiva, todos los esfuerzos para ayudarlos están justificados.

Las alternativas al tratamiento farmacológico son pocas, pero muchas están en estudio.⁹ Una de ellas es la división longitudinal quirúrgica del cuerpo caloso, que ha sido realizada con éxito en humanos, en teoría disminuye la posibilidad de que haya "focos espejo" y de que ocurra *kindling*, que comúnmente aumenta la frecuencia, severidad y duración de las convulsiones.⁹ Esta técnica ha sido descrita y utilizada en algunos perros, pero los resultados en el largo plazo no han sido descritos.¹³ Sin embargo, las posibles complicaciones son muchas y hay poca factibilidad de realizar este procedimiento en perros.⁹ En humanos también se realiza la resección cortical focal utilizando electroencefalografía y otras técnicas para identificar el foco epiléptico, pero en perros la habilidad para localizar el foco es limitada, por lo que la técnica no ha sido muy investigada.¹³

También se ha recurrido a la estimulación del nervio vago utilizando un generador de pulso similar a un marcapasos.¹³ El mecanismo anticonvulsivo no se ha comprendido del todo, pero se cree que la estimulación de fibras aferentes del vago probablemente modifica la actividad eléctrica cerebral y disminuye la susceptibilidad a convulsiones. Se ha observado que esta técnica es efectiva para inhibir en perros convulsiones inducidas experimentalmente.¹³

La compresión ocular se ha utilizado en algunos casos de manera efectiva para tratamiento de convulsiones en perros,^{13,70} y quizá el mecanismo de acción de este procedimiento esté relacionado con el estímulo vagal. Uno de los mecanismos para el efecto antiépiléptico de la estimulación vagal en ratas que se ha descubierto es la desincronización de los patrones electroencefalográficos y, por tanto, desincronización de neuronas de la corteza cerebral.⁷⁰ En este caso se comprime manualmente alguno de los globos oculares

30. Podell M. Seizures in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996; 4: 779-809.
31. Dodman N, Knowles K, Shuster L, Moon-Fanelli A, Tidwell A, Keen C. Behavioral changes associated with suspected complex partial seizures in Bull Terriers. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 208: 688-691.
32. Stonehewer J, Tasker S, Simpson W, Mayhew IG. Idiopathic Phenobarbital-responsive hypersialosis in the dog: an unusual form of limbic epilepsy? *J Small Anim Pract* 2000, 41: 416-421.
33. Wallace M. Keeshonds: a genetic study of epilepsy and EEG readings. *J Small Anim Pract* 1975; 16: 1-10.
34. Srenk P, Jaggy A. Intertictal electroencephalographic findings in family of Golden Retrievers with idiopathic epilepsy. *J Small An Pract* 1996; 37 (7): 317-321.
35. Kathmann I, Jaggy A, Busato A, Bartschi M, Gaillard C. Clinical and genetic investigations of idiopathic epilepsy in the Bernese mountain dog. *J Small Anim Pract* 1999; 40: 319-325
36. Patterson E, Mickelson J, Da Y, Roberts M, McVey S, O'Brien D *et al.* Clinical characteristics and inheritance of idiopathic epilepsy in Vizslas. *J Vet Intern Med* 2003; 17: 319-325
37. Patterson E, Armstrong P, O'Brien D, Roberts M, Johnson G, Mickelson J. Clinical description and mode of inheritance of idiopathic epilepsy in English Springer Spaniel. *J Am Vet Med Assoc* 2005; 226: 54-58.
38. Gerard V, Conrack C. Identifying the cause of an early onset of seizures in puppies with epileptic parents. *Vet Med* 1991; 86: 1060-1061.
39. Lindbald-Toh K, Wade C, Mikkelsen T, Karlsson E, Jaffe D, Kamal M *et al.* Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature* 2005; 438: 803-819
40. Lohi H, Young E, Fitzmaurice S, Rusbridge C, Chan E, Vervoort M *et al.* Expanded repeat in canine epilepsy. *Science* 2005; 307: 81.
41. Dodman N, Miczek K, Knowles K, Thalhammer J, Shuster L. Phenobarbital-responsive episodic dyscontrol (rage) in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1992, 201: 1580-1583.
42. Dodman N, Bronson R, Gliatto J. Tail chasing in a Bull Terrier. *J Am Vet Med Assoc* 1993, 202: 758-760.
43. Pellegrino F. Electroencefalografía clínica en pequeños animales. En: Pellegrino F, Suraniti A, Garibaldi L, editores. *El Libro de Neurología para la Práctica Clínica*. Argentina: Intermédica, 2003: 571-600.
44. Klemm W. Electroencephalography in the diagnosis of epilepsy. *Probl Vet Med* 1989; 1: 1895-1899.
45. Holliday T, Cunningham J, Gutnick M. Comparative clinical and electroencephalographic studies of canine epilepsy. *Epilepsia* 1970; 11: 281-292.
46. Podell M. Antiepileptic drug therapy. *Clin Tech Small Anim Pract* 1998, 13: 185-192.
47. Dowling P. Update on therapy on canine epilepsy. *Can Vet J* 1999; 40: 595-598.
48. Lord L, Podell M. Owner perception of the care of long-term Phenobarbital-treated epileptic dogs. *J Small Anim Pract* 1999; 40: 11-15.

aplicando presión digital al párpado superior durante 10 a 60 segundos, y repitiendo este procedimiento a intervalos de cinco minutos durante periodos variables, dependiendo del control de las convulsiones.^{13,70} Tal procedimiento tiene diversas tasas de éxito, pero no de manera consistente, aun con el mismo perro. Al parecer previene el inicio de las convulsiones, en algunos casos las detiene o las acorta, y aunque algunos perros continúan convulsionando cuando se detiene la compresión ocular, el hecho de disminuir temporalmente la actividad anticonvulsiva facilita la administración de fármacos o el transporte de los pacientes al hospital.⁷⁰

Otro tipo de tratamientos que deben considerarse,^{3,8} y que se han utilizado para el tratamiento de epilepsia es la acupuntura,^{4,13} que es un método no farmacológico sin efectos adversos o riesgos serios para el paciente, si es aplicado por un acupunturista veterinario entrenado.⁴

Una de las formas de estimular los puntos de acupuntura consiste en introducir algún material en el punto de acupuntura y que se mantenga ahí durante breve periodo. Este material consiste en agujas, balines, hilos metálicos, suturas o algún otro. Dicho método causa activación prolongada del punto de acupuntura.⁴

Hay informes en que se menciona la acupuntura como método de tratamiento para la epilepsia.⁴ La acupuntura tradicional para enfermedades convulsivas en perros involucra utilizar agujas en puntos de acupuntura situados en los meridianos de vesícula biliar (GB), vejiga urinaria (BL), bazo-páncreas (SP), hígado (LIV), vaso concepción (CV), vaso gobernador (GV)⁷¹ y puntos extraordinarios, incluyendo puntos auriculares o implantación de balines de oro en puntos de acupuntura.⁴ En dichos informes se describió éxito parcial o total para el tratamiento de las convulsiones.⁴ Se ha descrito que la acupuntura ha sido efectiva para el tratamiento de EI temprana, además de aumentar la habilidad de la carbamec-pina para controlar este padecimiento,⁷² aunque en ese mismo estudio la acupuntura no fue efectiva para el tratamiento de convulsiones inducidas como secuelas de infección por virus de distemper canino.⁵³

Aunque todavía no se conocen por completo los mecanismos de acción de la acupuntura, hay estudios que han demostrado la cadena neuronal que forma la conexión somato-visceral entre un punto de acupuntura y el órgano blanco.⁷³

En cuanto al manejo dietético, en humanos se ha reconocido el efecto benéfico del ayuno y se ha sugerido que la cetoacidosis resultante de aporte calórico disminuido produce efectos anticonvulsivos.¹³ Las dietas cetogénicas se utilizan principalmente en niños con epilepsia refractaria; sin embargo, éstas son

49. Shaw N, Trepanier L, Center S, Garland S. High dietary chloride content associated with loss of therapeutic serum bromide concentrations in an epileptic dog. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 208: 234-235.
50. Platt S, Adams L, Garosi C, Abramson J, Penderis J, De Stefani A *et al.* Treatment with gabapentin of 11 dogs with refractory idiopathic epilepsy. *Vet Rec* 2006; 159: 881-884.
51. Govendir M, Perkins M, Malik R. Improving seizure control in dogs with refractory epilepsy using gabapentin as an adjunctive agent. *Aus Vet J* 2005; 83: 602-608.
52. Boothe DM: Anticonvulsant therapy in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1998; 28:411.
53. Speciale J, Dayrell-Hart B, Steinberg S. Clinical evaluation of γ -vinyl- γ -aminobutyric acid for control of epilepsy in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1991; 198:995-1000.
54. Vaughan-Scott T, Taylor JH. Drug choice and therapeutic monitoring in the management of canine primary epilepsy. *J S Afr Vet Assoc* 1999; 70: 172-176
55. Platt S. Anticonvulsant use for epileptics. Proceedings of the 30th World Congress of The World Small Animal Veterinary Association; 2005 May 11-14; Mexico DF. Mexico DF: World Small Animal Veterinary Association 2005: 845-849.
56. Inzanza KD, Allyn M, Davies C. Pancytopenia in three dogs associated with phenobarbital therapy (abstract). Proceedings of the 16th American College of Veterinary Internal Medicine Forum; 1998 May 31, San Diego, USA. San Diego (USA): American College of Veterinary Internal Medicine 1998: 725-728.
57. Jacobs G, Calvert C, Kaufman A. Neutropenia and thrombocytopenia in three dogs treated with anticonvulsants. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 212: 681-684.
58. Dayrell-Hart B, Steinberg S, Van Winkle T, Farnbach G. Hepatotoxicity of phenobarbital in dogs: 18 cases (1985-1989). *J Am Vet Med Assoc* 1991; 199: 1060-1066.
59. Parent J. Clinical management of canine seizures. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1988; 18: 605-622.
60. Podell M, Fenner WR. Bromide therapy in refractory canine idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med* 1993; 7:318
61. Yohn SE, Morrison WB, Sharp PE. Bromide toxicosis (bromism) in a dog treated with potassium bromide for refractory seizures. *J Am Vet Med Assoc* 1992; 201: 468-470.
62. Scherkl R, Kurundi D, FreyH-H. Anticonvulsant effects of clonazepam in the dog: Development of tolerance and physical dependence. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1985; 278: 249-260.
63. Scherkl R, Kurundi D, FreyH-H. Clorazepate in dogs: Tolerance to the anticonvulsant effect and signs of physical dependence. *Epilepsy Res* 1989; 3: 144-150.
64. Loscher W. Plasma levels of valproic acid and its metabolites during continued treatment in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 1981; 4:111-119.
65. Lorenz MD. Neurologic history and examination. In: Lorenz MD, Kornegay J, editors. *Handbook of Veterinary Neurology*. 4 ed. St. Louis: WB Saunders, 2004: 3-38.
66. Ruelhman D, Podell M, March P. Treatment of partial

poco degustables y requieren un cálculo preciso de los nutrimentos y vigilancia constante. Aún se desconoce si las dietas cetogénicas son útiles en perros con epilepsia.¹³ Es importante considerar que los perros son más resistentes a la cetosis inducida por ayuno; además, es posible que las dietas que producen cetosis en humanos no lo hagan en perros. Aún más, los posibles efectos adversos, como inducción de pancreatitis, limitan su uso y no se recomiendan para perros mientras no existan evaluaciones de su seguridad y eficacia.¹³

Asimismo, la alergia alimentaria ha sido implicada en el desarrollo de convulsiones en humanos y existen informes de perros cuyas convulsiones han cesado con dietas restrictivas, pero se carece de detalles de pruebas diagnósticas y de seguimiento. A pesar de que hay poca evidencia que sugiera que la alergia alimentaria es causa de convulsiones en perros, Thomas¹³ sugiere la introducción de una dieta hipoalergénica como opción razonable en pacientes con epilepsia refractaria.

Conclusiones

La EI es un padecimiento al que el clínico de pequeñas especies seguramente se enfrentará y cuyo diagnóstico, tratamiento y manejo representan retos importantes. Es esencial, que se encuentre bien informado acerca de la manera de hacer un diagnóstico y de las opciones terapéuticas disponibles, considerando ventajas, efectos adversos y limitaciones. Por ejemplo, se considera éxito en el tratamiento y manejo de la EI al lograr reducción de al menos 50% de la frecuencia de las convulsiones, pero es poco lo que se ha cuantificado respecto de la intensidad de la fase ictal, punto clave para mejorar la calidad de vida de un paciente. En contraparte con lo que sucede en el tratamiento farmacológico de la epilepsia en el humano, las opciones farmacológicas para la EI en perros son muy reducidas; sólo se cuenta con datos farmacológicos y clínicos abundantes en el caso del fenobarbital y del bromuro de potasio. No obstante, el diseño farmacéutico de liberación sostenida de muchos otros principios activos (ácido valproico, gabapentina, carbamacepina, felbamato, entre otros), podría modificar esta circunstancia y contribuir a mejorar el pronóstico de la EI. Contrario a lo que sucede en epilepsia humana, la posibilidad de encontrar pacientes con EI refractaria a fármacos anticonvulsivos es más elevada. Además, las opciones mencionadas como primeras opciones para el control de EI en perros tienen efectos adversos e interacciones farmacológicas negativas bien definidas, ello obliga al clínico a elegir entre dos males. Finalmente, la intención de este trabajo es proporcio-

- seizures and seizure-like activity with felbamate in six dogs. *J Small Anim Pract* 2001; 42: 403-408.
67. Holland C. Successful long term treatment of a dog with psychomotor seizures using carbamazepine. *Austr Vet J* 1988;65:389-392
68. O'Brien D, Simpson ST, Longshore R, Kroll RA, Goetze L. Nimodipine for treatment of idiopathic epilepsy in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1997; 210: 1298-1301.
69. Podell M, Hadjiconstantinou M. Low concentrations of cerebrospinal fluid GABA correlate to a reduced response to Phenobarbital therapy in primary canine epilepsy. *J Vet Intern Med* 1997; 58: 451-456.
70. Speciale J, Stahlbrodt J. Use of ocular compression to induce vagal stimulation and aid in controlling seizures in seven dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1999; 214: 663-665.
71. Van Niekerk J. The use of acupuncture in canine epilepsy. *J S Afr Vet Assoc* 1988; 59:5.
72. Sumano H, Ocampo C, González M. Evaluación del

nar una visión integral de dicha patología y dar opciones terapéuticas en cuanto a eficacia y seguridad.

Agradecimientos

Este trabajo fue realizado con apoyo del proyecto PAPIIT 222906-3 de la Universidad Nacional Autónoma de México.

efecto de la acupuntura y carbamacepina en el tratamiento de la epilepsia idiopática y las convulsiones epileptiforme causadas por distemper canino. *Vet Méx* 1987; 18: 27-31.

73. Wynn S, Luna S, Liu H, Xie H, Nam T, Chien C. Global acupuncture research: previously untranslated studies. In: Schoen A. *Veterinary Acupuncture. Ancient art to modern medicine.* 2nd ed. St. Louis: Mosby Inc, 2001: 53-77.