

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA PRODUCCIÓN Y DE LA SALUD  
ANIMAL

**EFFECTO DE UN TRATAMIENTO DE ACUPUNTURA EN EL  
REGISTRO ELECTROENCEFALOGRÁFICO Y EN LA  
PRESENTACIÓN DE CONVULSIONES EN PERROS CON  
EPILEPSIA IDIOPÁTICA**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRA EN CIENCIAS

P R E S E N T A

**ALDA GABRIELA GOIZ MÁRQUEZ**

TUTOR: HÉCTOR SUMANO LÓPEZ

COMITÉ TUTORAL:  
SARA CABALLERO CHACÓN  
HUGO SOLÍS ORTÍZ

México D.F.  
**DEDICATORIA**

2007

Este trabajo representa muchas cosas, entre ellas, más de dos años de vida en los que he tenido retos, nuevas experiencias, alegrías, aprendizaje, cambio y crecimiento. Esto es lo que les dedico a las personas especiales en mi vida, porque creer en mi y porque su presencia en mi vida es felicidad. Je vous aime:



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

This work represents a lot of things, among them, more than two year's life with its challenges, unprecedented experiences, joy, learning, changes and growth. It is this that I dedicate to the special people in my life, for believing in me and because their presence in my life is happiness. Je vous aime:

Claudia y Fernando, mis padres por su apoyo y su amor incondicional, son muy afortunada

Karina, porque es contigo con quien enfrento los retos de la vidas y recibo sus alegrías y bendiciones, soy feliz contigo!!!

A mis amigos que son mi familia:

Karina Obregón, mi mejor amiga, apoyo incomparable y la mejor compañera de viajes que pudiera desear ☺

Align, porque compartimos algo especial

Pati, a minha didi du Bresil, que bueno que llegaste

Dulce, porque no importa donde esté cada quien, sé que siempre estas ahí

Adriana, por acompañarme en esta tarea

To my friends up North, I feel blessed to have met you, each one of you is an inspiration for me in your own way:

Allyson (didi), I couldn't have wished for a better sister, your fire makes my soul smile

Veronica, for your unbreakable courage, enthusiasm, integrity and pure magic, and because you're so much fun to be around!

Robbie, for your unique character and for believing in me

Y a mis amigos de cuatro patas que no pueden leer esto pero que están y estarán siempre conmigo en mi corazón

## **AGRADECIMIENTOS**

Gracias a mi tutor y a mi comité tutorial por su apoyo, observaciones y ayuda invaluable

Al MVZ César Rodríguez Balderas por su entusiasmo sin igual para la realización de los estudios electroencefalográficos

A la MVZ Karina Valenti Real por su invaluable ayuda para la realización de los procedimientos anestésicos y cuidado de los pacientes

A los MVZ's Ernesto Ávila Escalera, Luis Fernando Martínez, Leticia Solano, Mario Macías, Karina Valenti, Angélica Enriquez y aquellos otros que han tenido la mente abierta a la medicina complementaria

**AL CONACYT POR SU APOYO PARA LA REALIZACIÓN DE ESTE PROYECTO**

## **INDICE**

## **Página**

<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>II. REVISIÓN DE LITERATURA</b>	<b>2</b>
<b>III. HIPÓTESIS</b>	<b>51</b>
<b>IV. OBJETIVOS</b>	<b>52</b>
<b>V. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>54</b>
<b>VI. RESULTADOS</b>	<b>55</b>
<b>VII. DISCUSIÓN</b>	<b>57</b>
<b>VIII. CONCLUSIONES</b>	<b>63</b>
<b>IX. REFERENCIAS</b>	<b>64</b>
<b>X. CUADROS Y FIGURAS</b>	<b>74</b>

## I. INTRODUCCIÓN

La epilepsia afecta del 1 al 2% de la población mundial humana (Purves 2004; López-Hernández *et al* 2005), y constituye uno de los problemas neurológicos más comunes (Purves 2004). Algo similar ocurre en perros en los que se considera el desorden neurológico más común (Janssens 1989; Knowles 1998; Bagley 2005). Representa el 14% de las consultas con signos neurológicos y 80% de estos casos son epilepsia idiopática (EI) (Heynold 1997). La frecuencia de casos de EI fluctúa desde el 0.5 al 5.7% de las consultas (Holliday *et al* 1970; Bollinger-Schmitz y Kline 2000; Muñana *et al* 2002), y es la causa más frecuente de convulsiones en perros (Chang *et al* 2006). Sin embargo, es a menudo mal entendida y por ende, tratada equívocamente. La EI y la epilepsia en general requieren tratamiento a largo plazo, por ello precisa de reevaluación periódica y de constantes ponderaciones de la efectividad del tratamiento (Knowles 1998).

Mucho de lo que se sabe acerca de las convulsiones se deriva de la observación y estudio de padecimientos convulsivos en humanos (Bollinger-Schmitz y Kline 2000). En contraste, la literatura veterinaria contiene pocos estudios profundos y metódicamente completos que refieran su evaluación sistemática (Jaggy y Bernardini 1998). Un primer paso para el estudio de la epilepsia en perros debe ser el análisis documental del acervo médico formal; es por esto que se presenta una revisión y análisis detallado de lo que a la fecha se conoce sobre epilepsia en perros.

## **RESUMEN**

El propósito del estudio fue evaluar clínicamente y mediante registros electroencefalográficos el efecto del implante de hilo de oro en puntos de acupuntura en perros con convulsiones epilépticas idiopáticas. Quince perros con convulsiones epilépticas no controladas fueron incluidos en el estudio. Se realizó un primer registro electroencefalográfico en todos los perros bajo anestesia con xilacina (1 mg/kg) y propofol (6 mg/kg) antes del tratamiento y un segundo electroencefalograma se realizó 15 semanas después. Se compararon la potencia relativa y la coherencia interhemisférica a través del estudio electroencefalográfico, así como el número de convulsiones y la severidad de las mismas antes y después del tratamiento. No hubo cambios estadísticamente significativos en la coherencia interhemisférica y la potencia relativa antes y después de tratamiento en ninguno de los rangos de frecuencia en el registro electroencefalográfico. Sin embargo, hubo una diferencia significativa en la frecuencia de convulsiones y en la severidad comparando el periodo de control y el periodo después del tratamiento. Después del tratamiento nueve de los 15 pacientes (60%) presentaron al menos el 50% de reducción en la frecuencia de las convulsiones durante las 15 semanas después del tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** epilepsia, perros, acupuntura, convulsiones, electroencefalografía

## **ABSTRACT**

The purpose of this study was to perform the clinical and electroencephalographic evaluation of the effect of gold wire implants on acupuncture points in dogs with idiopathic epileptic seizures. Fifteen dogs with uncontrolled epileptic seizures were included. An electroencephalographic recording was performed on all dogs under anesthesia with xylazine (1 mg/kg) and propofol (6 mg/kg) before treatment and a second electroencephalogram was performed 15 weeks after treatment. Relative frequency, interhemispheric coherence, as well as the number and severity of seizures were compared before and after treatment. There was no statistically significant difference between the interhemispheric coherence or the relative power before and after treatment in any of the frequency ranges in the electroencephalographic recording. Nevertheless, there was a significant difference between seizure frequency and severity comparing the periods before and after treatment. After treatment nine of the 15 patients (60%) had at least 50% reduction in seizure frequency during the 15 weeks after treatment.

**KEY WORDS:** epilepsy, dogs, acupuncture, seizures, electroencephalography

## II. REVISIÓN DE LITERATURA

### Definiciones

De acuerdo a 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 a) Convulsión: una convulsión es un desorden de la función cerebral con características de paroxístico (acceso violento), transitorio, con tendencia recurrente y terminación espontánea (Bagley 2005). b) Crisis epiléptica: crisis cerebral que resulta de una descarga neuronal excesiva. Puede dividirse en generalizadas, parciales, unilaterales y no clasificadas (Pellegrino 2003). c) *Status epilepticus*: convulsión que dura entre 20 y 30 minutos, que es la estimación del tiempo necesario para causar daño cerebral o dos o más convulsiones discretas sin recuperación total de la conciencia entre convulsiones (Thomas 2000). Otros autores consideran convulsiones en racimo si ocurren dos o más en un periodo de 24 horas o en 2 o 3 días (Knowles 1998).

### Clasificación

Las convulsiones pueden clasificarse de varias maneras dependiendo del sitio donde se origina la actividad convulsiva, que áreas cerebrales se encuentran afectadas o según la etiología de la convulsión (Bagley 2005). Además de la EI, las convulsiones pueden categorizarse como sintomáticas o reactivas. Las sintomáticas ocurren a consecuencia de un daño cerebral estructural (trauma cerebral, hidrocefalia, encefalitis, neoplasias). Las reactivas son las que se originan como consecuencia de un insulto metabólico o tóxico (March 1998). Asimismo si se supone de una epilepsia sintomática o reactiva pero no se identifica el origen, se denomina criptogénica (Pellegrino 2003). Cuando se descarta un problema metabólico o estructural y no se identifica causa subyacente, entonces se denomina idiopática (Pellegrino 2003).

Según el tipo de crisis y los hallazgos EEG (electroencefalográficos), se reconocen tres grupos diferenciados de crisis: a) parciales (focales o locales); b) generalizadas, y c) inclasificables por falta de datos (Pellegrino 2003; March 1998).

En las crisis parciales, la primera manifestación clínica y electroencefalográfica indica la activación inicial de un sistema de neuronas limitado. Cuando la conciencia no se halla alterada, la crisis se denomina parcial simple y cuando está alterada, se denomina parcial compleja (Bollinger-Schmitz y Kline 2000, Pellegrino 2003). Se

entiende como alteración de la consciencia como la incapacidad de responder de manera normal a estímulos exógenos, por alteraciones de la sensibilidad o de las capacidades cognitivas (Pellegrino 2003).

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 a daño cerebral estructural (Bagley 2005). Sin embargo, también pueden ocurrir en EI (3), es posible que se presenten como una forma abortiva de una convulsión tónico-clónica generalizada durante el tratamiento con fármacos antiepilépticos (Knowles 1998).

En las crisis generalizadas la primera manifestación clínica indica el compromiso inicial de ambos hemisferios (Knowles 1998; Pellegrino 2003). La conciencia está 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 (Pellegrino 2003). Se piensa que este 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 ser pasadas por alto (Bagley 2005).

Las crisis generalizadas pueden ser precedidas por un periodo durante el cual el animal se torna intranquilo, muy excitado o ansioso. A menudo se observan comportamientos como lamido, salivación, búsqueda de escondites, búsqueda de atención o andar sin rumbo; a esto se le ha denominado "aura". El aura se ve raramente previa a una crisis parcial. El evento convulsivo se conoce también como ictal y en este periodo existe pérdida de consciencia, actividad tónico-clónica, y otros eventos motores involuntarios (March 1998) como movimientos de carrera (automatismos) que generalmente vienen después de la fase clónica. La fase ictal dura aproximadamente de 30 a 90 segundos en la mayoría de los casos). En el periodo postictal 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 (March 1998). Es común observar aumento del apetito y/o sed excesiva, y pueden ser evidentes ataxia, marcha en círculos, déficits propioceptivos, alteraciones cognitivas, pérdida transitoria del reflejo de amenaza con o sin ceguera. La visión puede tomar de horas a días para regresar a su estado preictal (March 1998). La presencia de signos neurológicos asimétricos persistentes usualmente es indicativos de una lesión estructural (March 1998).

La fase ictal o crisis epiléptica se clasifica a su vez como se resume en el Cuadro 1, a partir de las observaciones de March (1998), Bollinger Schmitz (2000) y Pellegrino (2003).

## **Etiología**

Uno de los aspectos importantes a tomar en cuenta de la epilepsia consiste en que son pocos los casos en los que se conoce su etiología. Por ejemplo, en humanos, entre el 55 y el 85% de los casos no se llega a precisar la causa del padecimiento (López-Hernández *et al* 2005). En el Cuadro 2 se presentan causas comunes de convulsiones en perros y su predisposición racial.

Las crisis epilépticas se originan por una descarga paroxística excesiva y desordenada de una población neuronal; sin embargo, se desconoce el mecanismo íntimo de producción de esta descarga, se sabe que la crisis epiléptica se manifiesta en diversas circunstancias como: a) durante el curso de una agresión cerebral aguda, subaguda o transitoria (meningoencefalitis, deshidratación extrema, trastornos metabólicos, traumatismos, etc.) (Pellegrino 2003). b) Por la descarga de una lesión cerebral fija, no progresiva, secuela de una antigua agresión que haya cursado o no con crisis epilépticas y que formó su sustrato anatomofuncional en el cerebro. En ocasiones los antecedentes de la lesión cerebral pueden remontarse más allá de dos años como en el caso de epilepsias secundarias a traumas o anoxias fetales o neonatales. c) Como expresión de una enfermedad cerebral progresiva subyacente. Por esta razón, ante toda epilepsia rebelde al tratamiento se debe pensar en la posibilidad de una enfermedad evolutiva, por ejemplo, un tumor. En este caso la actividad convulsiva se debe 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*) (Bagley 2005), o e) con manifestación espontánea, sin causa aparente que la desencadene. En situaciones como ésta pueden encontrarse antecedentes familiares de EI.

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

condicionamiento genético. De manera secundaria se deben contemplar factores ambientales, factores plásticos como la edad y la etapa de maduración cerebral, el estado fisiológico (estro en las hembras, deshidratación, alergias), que modulan la expresión de la epilepsia (Pellegrino 2003).

### **Mecanismo de la epileptogénesis**

Es importante aclarar que se desconoce el mecanismo preciso de la epileptogénesis (March 1998, López-Hernández *et al* 2005). La mayor parte del conocimiento de la epilepsia se ha generado a partir de estudios de convulsiones parciales o convulsiones parciales con generalización secundaria a causa de daño cerebrocortical estructural (March 1998). A continuación se describen algunos de los mecanismos causantes de las 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 dar lugar a actividad epileptiforme (March 1998).

La epileptogénesis focal se debe a la capacidad de ciertas poblaciones neuronales de generar descargas eléctricas excesivas, sincrónicas y de alta frecuencia que se traducen en un campo eléctrico prominente y de gran amplitud asociado a cambios despolarizantes prolongados en el potencial de membrana celular y paroxismos de potenciales de acción en grandes grupos de neuronas (Pellegrino 2003). A la fecha se acepta que la actividad anormal de pequeñas áreas de la corteza cerebral funcionan con actividad anormal como focos generadores de convulsiones que se esparcen a otras regiones conectadas sinápticamente (Purves *et al* 2004). Las descargas epileptogénicas focales se originan por la interacción de varios factores que incluyen: las propiedades intrínsecas de ciertas subpoblaciones neuronales (por ejemplo en el hipocampo y la neocorteza) que sirven como marcapasos para eventos epileptiformes espontáneos, las sinápsis excitatorias entre las neuronas de la región epileptogénica, la reducción de mecanismos de control inhibitorios que disminuyen la fuerza de los potenciales postsinápticos inhibitorios (PPSI) por el agotamiento de la disponibilidad de Cl<sup>-</sup> extracelular y por disminución de la acción inhibitoria del ácido gamma amino butírico (GABA) en la presinapsis (Pellegrino 2003). La inhibición es considerada como un mecanismo básico de funcionamiento neural. 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 la causa primaria de las crisis convulsivas en el hipocampo y otras estructuras cerebrales (Solís *et al* 1991). En circunstancias normales, los circuitos inhibitorios locales y regionales modulan la actividad dentro de la corteza cerebral y previenen la propagación anormal de la actividad excitatoria (March 1998).

Se ha descubierto que el cerebro epiléptico tiene receptores GABAérgicos con comportamiento anormal que impiden la transmisión inhibitoria y pueden incrementar la susceptibilidad a convulsionar en humanos con epilepsia del lóbulo temporal (Palma *et al* 2005) y se ha visto también que en circunstancias como ésta el GABA tiene una actividad aberrante y se comporta como un neurotransmisor excitatorio (Palme *et al* 2006).

La actividad anormal genera cambios plásticos en los circuitos corticales, estos factores son fundamentales para la patogenia de la enfermedad (Purves *et al* 2004). Se reconoce que las convulsiones sin control pueden ocasionar excitotoxicidad (March 1998, Morita *et al* 2005). 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 compuestos relacionados a éste para destruir neuronas por transmisión sináptica excitatoria prolongada. De manera normal, la concentración de glutamato liberada en los espacios sinápticos se eleva a aproximadamente 1 mM, pero permanecen a esa concentración solamente durante algunos milisegundos. Si hay niveles anormalmente elevados en los espacios sinápticos, la activación excesiva de receptores neuronales para glutamato pueden sobreexcitar a las neuronas hasta ocasionar muerte celular (Purves *et al* 2004).

En estado normal de funcionamiento las neuronas se encuentran polarizadas en el estado de reposo siendo más negativo el interior con respecto al exterior de la célula. El potencial de membrana resultante de aproximadamente -70mV es mantenido por una permeabilidad selectiva a ciertos iones, por retención de mayor cantidad de aniones orgánicos en el interior a comparación del exterior y por la bomba Na-K ATPasa. Un cambio en la permeabilidad de la célula hacia sodio y/o calcio trae como resultado una entrada de cargas positivas y un estado de despolarización. La onda de despolarización se propaga a otras partes de la célula en forma de un potencial post-sináptico excitatorio (PPSE) o un potencial de acción. Por otro lado, si la membrana plasmática se vuelve selectivamente permeable al cloro (Cl<sup>-</sup>), la célula se hiperpolariza por entrada de cargas negativas y se genera un potencial postsináptico inhibitorio (PPSI) (March 1998).

La distribución de canales iónicos varía de acuerdo a la región de la neurona. Las regiones post-sinápticas en las espinas dendríticas y conos dendríticos contienen canales iónicos dependientes de ligandos (glutamato o ácido gamma-amino-butírico) o canales iónicos dependientes de voltaje (March 1998). Los canales para sodio dependientes de glutamato incluyen los de kainato (KA), y los de subtipo ácido propiónico alfa-amino-3-hidroxi-5 metil-4 isoxazol (AMPA) y los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) (March 1998). También hay canales de calcio dependientes de voltaje en estructuras dendríticas que son activados con despolarizaciones parciales de la célula. La entrada de calcio a través de estos canales trae como consecuencia una mayor despolarización y generación de potenciales de acción en los procesos dendríticos (March 1998).

Una neurona piramidal típica tiene una dendrita apical única, dos dendritas basilares y un axón primario con ramas colaterales. Existen protuberancias dendríticas o espinas que contienen receptores postsinápticos que abren o cierran canales iónicos. Algunos de estos canales en las espinas dendríticas incluyen canales de sodio tipo no-NMDA unidos a receptores, canales de sodio y calcio unidos a receptores NMDA. Normalmente la entrada de sodio y calcio por canales unidos a receptores NMDA y no-NMDA provocan potenciales postsinápticos excitatorios (PPSE). En el soma y conos dendríticos hay receptores GABA<sub>A</sub> que se ligan a canales de cloro. El GABA es el neurotransmisor inhibitor más importante en el cerebro y ocasiona PPSI cuando se liga a los receptores GABA. Los receptores GABA<sub>B</sub> se encuentran ligados a canales de potasio en las dendritas, y también existen canales para potasio dependientes de calcio en los procesos axonales y dendríticos (March 1998). Por otro lado, en el soma canales para cloro unidos a receptores GABA<sub>A</sub> provocan hiperpolarización rápida por entrada de cloro a la célula causando un potencial postsináptico inhibitorio (PPSI). En el cono dendrítico los canales para potasio dependientes de receptores GABA<sub>B</sub> también causan hiperpolarización de la neurona (PPSI). En la neurona íntegra hay sumación espacial y temporal de los PPSE y PPSI en un momento determinado y la resultante puede ser una despolarización o hiperpolarización. Si predominan los PPSE sobre los PPSI, la célula se despolariza y se genera un potencial de acción en el cono axonal, que contiene canales para sodio dependientes de voltaje que inician el potencial de acción.

Se cree que la disfunción cerebrocortical es la causa primaria de la epileptogénesis en animales (March 1998; Bollinger-Schmitz y Kline 2000). En el cerebro, la mayor parte de neuronas glutamérgicas son neuronas piramidales que residen principalmente en las láminas cerebrocorticales II/III y V/VI. Las neuronas de las láminas II/III mandan

proyecciones axonales a otras áreas corticales y a neuronas piramidales de las láminas V/VI (excitación progresiva). Las neuronas piramidales en láminas V/VI proyectan a áreas subcorticales. Normalmente, las neuronas corticales piramidales son excitadas por aferentes tálamo-corticales o aferentes que se originan de otras áreas corticales. La ruta principal de excitación es indirecta en la que interneuronas estrelladas y espinosas de la lámina IV reciben información aferente y excitan neuronas piramidales vecinas en láminas II/III y V/VI. Las interneuronas estrelladas también pueden excitar interneuronas inhibitorias (lisas o estrelladas sin espinas) que a su vez inhiben neuronas vecinas (feedforward inhibition). Muchas neuronas inhibitorias también mandan colaterales a neuronas piramidales lejanas en zonas corticales adyacentes. Esta inhibición lateral da como resultado la formación de un área no excitable fuera de la zona blanca primaria llamada “entorno inhibitorio”. Otra forma de inhibición es la inhibición de retroalimentación, en la cual neuronas piramidales activadas excitan interneuronas inhibitorias que a su vez inhiben a las neuronas piramidales que las activaron. 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 (March 1998).

## **Patogénesis de las convulsiones**

### *Convulsiones parciales*

En estos eventos, los registros electrofisiológicos de neuronas individuales en un foco epiléptico revelan periodos de despolarización exagerada y prolongada conocida como 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) (Solís *et al* 1997). Se cree que se origina en las dendritas de la neurona por la entrada de calcio a través de canales de calcio dependientes de voltaje por entrada de sodio a través de canales de tipo no-NMDA. Concurrentemente, 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 generados en procesos dendríticos. Durante el periodo entre convulsiones o estado interictal, el DP es seguido por una fase de espiga de hiperpolarización post-despolarización, provocada por salida de potasio por canales de calcio dependientes de voltaje y retroalimentación inhibitoria de la neurona (mediada por receptores GABA<sub>A</sub> y GABA<sub>B</sub>). Durante la transición de periodo interictal al ictal, la actividad sincrónica de muchas neuronas epileptogénicas y la falla

de sistemas inhibitorios normales dan como resultado la desaparición de la fase de hiperpolarización y la aparición de despolarizaciones neuronales repetitivas y de comportamientos de espiga (March 1998). Este fenómeno se esquematiza en la figura 2.

Una zona focal de neuronas hiperexcitables sugiere la presencia de un agregado de neuronas con propiedades membranales 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 por medio de conexiones recíprocas horizontales. Estas neuronas piramidales tienen proyecciones subcorticales y son capaces de reclutar otras regiones del cerebro (March 1998). De manera normal, los sistemas inhibitorios previenen la 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 parece 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. En otras palabras, hay un incremento dinámico de la actividad sináptica generado por la actividad recurrente en circuitos excitatorios. Así, el aumento en los efectos postsinápticos inducidos por glutamato, especialmente en receptores NMDA, podrían incrementar la amplitud de los PPSE, la DP y en general aumentar la excitabilidad neuronal. Por otra parte, la entrada aumentada de calcio puede ayudar a explicar la despolarización pronunciada dependiente de calcio y las características de espiga de las neuronas epilépticas. Además, una variedad de insultos al cerebro pueden ocasionar disfunción de la bomba Na-K ATPasa, lo que resultaría en una despolarización parcial de la membrana, activación de canales para calcio dependientes de voltaje y canales mediados por receptores NMDA y en consecuencia incrementar la excitabilidad neuronal (March 1998).

Los cambios en la conectividad neuronal también pueden participar en la epileptogénesis, ya que el nivel de excitabilidad de una neurona está determinado en

gran parte por los estímulos excitatorios e inhibitorios que recibe. De manera normal, la actividad excitatoria en circuitos neuronales es minimizada por un número limitado de conexiones excitatorias recurrentes, mecanismos intactos de inhibición o de retroalimentación GABAérgica, y salida de potasio que previene el evento de disparo de alta frecuencia. Después de una lesión a un conjunto neuronal puede haber una reorganización sináptica en el circuito. 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 (March 1998). Esto 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 a pérdida funcional y morfológica progresiva de neuronas y 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. 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. Así, se inhiben los sistemas inhibitorios, tanto por retroalimentación como por pérdida directa de neurotransmisores inhibitorios lo que condiciona a la formación de DPs, aún con un daño inicial. Por ejemplo, en modelos de convulsiones en roedores una pérdida del 20 al 30% de la inhibición provoca este tipo de actividad en neuronas piramidales de la lámina V (March 1998).

Por lo anterior es común que una convulsión parcial evolucione a una convulsión generalizada ya que las neuronas hiperexcitables pueden utilizar rutas anatómicas normales y conexiones colaterales aberrantes para excitar neuronas piramidales vecinas asociadas a la falla de circuitos inhibitorios en el entorno inmediato (March 1998).

Hay otros mecanismos que contribuyen al reclutamiento y sincronización de neuronas excitatorias. La presencia de niveles extracelulares elevados de potasio que se presentan comúnmente después de la actividad neuronal excesiva generada por fallas en el funcionamiento de la bomba Na-K ATPasa 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 (March 1998). También hay pobre recaptación de glutamato por parte de los astrocitos y éste se acumula en sinapsis

excitatorias con excesiva activación de receptores postsinápticos. Además, si existen 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 (March 1998).

#### *Expansión de la actividad epileptiforme de un foco epiléptico*

La generalización de una convulsión parcial a áreas corticales ipsilaterales y contralaterales ocurre por medio de rutas intra e interhemisféricas. Existe la teoría de que eventos excitatorios en la corteza resultan en despolarizaciones de terminales axónicas tálamocorticales, actividad antidrómica en los axones causan excitación de núcleos talámicos con subsecuente proyección a múltiples áreas corticales. La activación ortodrómica de fibras corticotálamicas también contribuyen al reclutamiento talámico lo que crea un circuito reverberante de excitación. Adicionalmente, la excitación de la formación reticular en el cerebro medio promueve también la generalización secundaria debido a sus proyecciones difusas hacia la corteza cerebral (March 1998)

El reclutamiento de poblaciones neuronales adicionales es un proceso dinámico. Un aumento fisiológico de receptores NMDA como el que ocurre durante procesos neuronales normales como en el aprendizaje y la memoria conocido como potenciación a largo plazo (LTP) puede ocurrir también durante procesos de epileptogénesis (March 1998). Otro fenómeno en la progresión de desórdenes convulsivos es el conocido como “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 (Bollinger-Schmitz y Kline 2000). Por ejemplo, la estimulación crónica, subconvulsiva de regiones normales del cerebro en ciertos mamíferos incluyendo perros y gatos, produce focos epilépticos que pueden disparar de manera espontánea o ser activados después de recibir estímulos subumbrales (March 1998). Se sabe que los estímulos excitatorios persistentes (experimentales o no) recibidos por áreas corticales conectadas anatómicamente al foco primario refuerzan las sinapsis excitatorias en la zona receptora y pueden dar lugar a una mayor facilidad de reclutamiento adicional y crear focos epileptogénicos autónomos. Si el foco secundario se desarrolla en un área cerebrocortical homóloga en el hemisferio opuesto se le conoce como “foco de espejo”

(March 1998; Bollinger-Schmitz y Kline 2000). Éste puede volverse autónomo y por ende con actividad epiléptica independiente del foco primario (Bollinger-Schmitz y Kline 2000).

### *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 (March 1998). Sin embargo, la ausencia de lesiones histológicas obvias en la EI generalizada ha sido el mayor obstáculo en el entendimiento de este padecimiento. Hay informes en los cuales no se han encontrado lesiones en el cerebro de perros con EI, aún con *status epilepticus*. Aunque se han descubierto hemorragias perivasculares en la corteza cerebelar, se cree que son consecuencia del ataque convulsivo final y no la causa de las convulsiones (Palmer 1972). Sin embargo pueden existir cambios neuronales geométricos o cambios en la conectividad neuronal. Un ejemplo de anormalidad morfológica multifocal en algunos pacientes epilépticos es la displasia cortical o microdisgénesis, que se caracteriza por aglomeramiento 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 (March 1998).

Concurrentemente puede haber un defecto funcional neuroquímico o sináptico. Por ejemplo, se han encontrado concentraciones reducidas de GABA en el líquido cefalorraquídeo de perros epilépticos (Ellenberger *et al* 2004) pero se desconoce si esto es causa o consecuencia de las convulsiones recurrentes (March 1998). También se ha propuesto que valores elevados de glutamato y aspartato en el espacio extracelular pueden estar relacionados con el desarrollo de convulsiones (Morita *et al* 2005).

Aún no se ha definido el papel de las fibras serotoninérgicas, dopaminérgicas, colinérgicas o noradrenérgicas subcorticales aunque es factible suponer que pueden actuar para incrementar o disminuir el umbral convulsivo. Por ejemplo, una disminución de aferentes noradrenérgicos desde el locus coeruleus disminuye el umbral convulsivo, aumenta la actividad oscilatoria talámica y facilita las descargas de ondas en espiga. En

contraste, el aumento en la actividad noradrenérgica, serotoninérgica o dopaminérgica tiende a inhibir las convulsiones (March 1998).

Ciertos déficits funcionales a nivel de las sinapsis como receptores membranales y canales iónicos pueden alterar la excitabilidad neuronal intrínseca. Por ejemplo, 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<sub>A</sub> se mueven de la membrana sináptica al citoplasma donde no poseen actividad funcional. Esto reduce el número de receptores GABA<sub>A</sub> disponibles para unirse con GABA o fármacos GABAérgicos y puede explicar la resistencia farmacológica dependiente de tiempo a las benzodiazepinas al igual que la tendencia de las convulsiones a ser autosostenidas (Chen 2007). También hay subunidades de receptores AMPA y NMDA que se mueven de sitios subsinápticos a la membrana sináptica causando mayor hiperexcitabilidad y posiblemente explicando la sensibilidad a bloqueadores de receptores NMDA que persiste durante el *status epilepticus* (Chen 2007).

Estos cambios pueden ocurrir durante el desarrollo cerebral. Normalmente, durante el desarrollo hay axones y colaterales axónicas que están sobreexpresados lo que da como resultado 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 un defecto en los canales iónicos o un defecto en el desarrollo que afecte la corteza cerebral de manera difusa o ambos son la causa más probable de los casos de epilepsia primaria. Sin embargo es importante recordar que el cerebro tiene la propiedad de ser plástico y que puede realizar cambios dinámicos a través del tiempo aún si el área epileptogénica inicial era focal (March 1998).

La liberación excesiva y persistente de glutamato inicia una cascada de eventos intracelulares mediados por calcio que llevan a la excitotoxicidad neuronal (Purves *et al*

2004; Morita *et al* 2005) en el hipocampo, amígdala, neocorteza y tálamo. La disfunción neuronal y muerte celular en estas áreas vulnerables del cerebro son una consecuencia común después de la actividad convulsiva prolongada.

#### *Terminación de la actividad convulsiva y secuelas postconvulsivas*

Los factores que determinan la duración y el fin de las convulsiones no están bien comprendidos. La transición de una convulsión aislada a un conjunto de convulsiones o al *status epilepticus* involucra probablemente el aumento a corto plazo de la transmisión sináptica por aumento en la entrada de calcio presináptico, la persistencia de sistemas excitatorios de retroalimentación positiva, el aumento de excitabilidad neuronal por falla de las bombas de NA-K ATPasas, y una falla general de los sistemas inhibitorios (March 1998). De manera inversa, la reducción en la liberación presináptica de glutamato, restauración de la bomba de NA-K ATPasa y el funcionamiento de sistemas inhibitorios son necesarios para que se detenga la actividad convulsiva (March 1998). Se postula también que el aumento en la concentración de ácido láctico en áreas subcorticales y el aumento en la concentración de dióxido de carbono en el líquido cefalorraquídeo pueden también inhibir la excitabilidad neuronal (March 1998).

#### *Umbral convulsivo y descripción de las convulsiones*

Está determinado por el estado de excitabilidad en reposo, por la sincronización neuronal preexistente y la facilidad o rapidez con la que pueda ser alterado. De tal suerte, la facilidad con la que se puede inducir una convulsión varía entre los animales. Un umbral bajo esta ligado a la combinación de un estado aumentado de excitabilidad 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 (Knowles 1998).

#### *Epilepsia Idiopática*

Según la literatura la EI es en la mayoría de los casos (80-90%) generalizada (Jaggy y Bernardini 1998; Bollinger-Schmitz y Kline 2000) y simétrica desde el inicio (Center 1986; Schwartz-Porsche 1994; Jaggy y Bernardini 1998) así como las convulsiones

tónico-clónicas con pérdida de la consciencia (gran mal) son las que se ven más frecuentemente en los perros (Knowles 1998; Bollinger-Schmitz y Kline 2000). Las convulsiones constan de cuatro fases: 1) la fase prodrómica (que precede a la convulsión por horas o incluso días) (Shell 1993), que es una indicación a largo plazo de una convulsión cercana y que en perros puede presentarse como agitación o ladridos sin control (Thomas 2000); 2) el aura o fase preictal (también definida 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) (Thomas 2000) que dura minutos a segundos antes de la convulsión; 3) *ictus* (la convulsión como tal), y 4) la fase posictal (que dura minutos a horas) (Center 1986) se caracteriza por anormalidades clínicas transitorias en la función cerebral que son causadas por la severidad del *ictus* (Thomas 2000). El periodo interictal es el tiempo entre la resolución de cualquier signo posictal y el comienzo del siguiente *ictus*. Los periodos sin convulsiones pueden durar días o meses (Heynold *et al* 1997).

La patofisiología de los prodromos aún no se ha comprendido, pero a diferencia de las auras son de larga duración y no están asociados con actividad electroencefalográfica anormal (Thomas 2000). Las personas con epilepsia describen varias sensaciones durante sus auras, incluyendo mareos, cosquilleos, y ansiedad, pero como generalmente son subjetivas, son difíciles de caracterizar en perros (Thomas 2000). 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 (Thomas 2000). Hay estudios en los cuales se indica que este periodo preictal se observa en más de la mitad (Heynold *et al* 1997) o hasta en dos tercios de los perros (Jaggy y Bernardini 1998) y que puede durar desde algunos segundos hasta un promedio de tres horas (de 45 minutos a 12 horas (Heynold *et al* 1997)). Es posible que en el 50% de los perros esta etapa inicie mientras duermen y más comúnmente en la noche (Jaggy y Bernardini 1998). Los signos clínicos más comunes incluyen ansiedad seguida de miedo, micción, búsqueda del dueño, ladridos sin control (Heynold *et al* 1997 ; Jaggy y Bernardini 1998), salivación, mirada fija (Jaggy y Bernardini 1998) y algunas veces vómito, salivación y temblores (Heynold *et al* 1997).

Se dice que la mayoría de las convulsiones ocurren en la casa del paciente durante o inmediatamente después de un periodo de descanso o de sueño y rara vez cuando el animal está activo (Schwartz-Porsche 1994; Jaggy y Bernardini 1998). Algunas razas, en especial Pastor Alemán, Setter Irlandés y San Bernardo, tienen frecuentemente varias

convulsiones seguidas y posteriormente un periodo post-ictal con depresión, y se ha mencionado que en estas razas puede ser difícil controlar el padecimiento con medicación (Heynold *et al* 1997; Jaggy y Bernardini 1998). De la misma manera, las razas grandes frecuentemente presentan convulsiones en racimo o *status epilepticus*, una condición que puede ser difícil de controlar en ellas (Knowles 1998).

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 metabólicas-fisiológicas (Thomas 2000) 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 (Bagley 2005). Algunos fármacos como las fenotiacinas (v.g., acepromacina) o las ciclohexilaminas (v.g., ketamina, tiletamina) también pueden provocar convulsiones en perros susceptibles (Shell 1993; Le Couteur 1995). Además, existen convulsiones sensibles a estímulos (convulsiones reflejas) que son desencadenadas por estímulos o eventos específicos. En humanos el desencadenador más común es la luz centellante, usualmente proveniente de la televisión. Algunos otros incluyen leer, algunos sonidos, alimentarse, y en perros se han asociado a sonidos (como motores de cortadoras de pasto), viajes en auto, o visitas al veterinario. En estos casos el tiempo entre el desencadenador y la convulsión es corto, usualmente de segundos a minutos (Thomas 2000).

Comúnmente los perros con EI tienen la primera convulsión entre los seis y nueve meses o un año (Knowles 1998); pero otros autores sitúan este evento entre los tres y cinco años de edad (Heynold *et al* 1997; Jaggy y Bernardini 1998; Knowles 1998; Berendt y Gram 1999; Bagley 2005; Thomas 2000). Ocasionalmente sucede antes de los seis meses (Heynold *et al* 1997; Jaggy y Bernardini 1998; Knowles 1998; Berendt y Gram 1999; Thomas 2000) y excepcionalmente tan tarde como los diez años (Heynold *et al* 1997; Jaggy y Bernardini 1998; Berendt y Gram 1999; Bagley 2005; Thomas 2000). Por esta diversidad, Jaggy y Bernardini (1998) 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 edad (Knowles 1998). y Podell y Fenner (1995) 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 convulsiones era mayor a cuatro semanas. El tipo más común de convulsiones en perros son las tónico-clónicas del denominado tipo gran mal (Heynold *et al* 1997; Jaggy y Bernardini 1998; Berendt y Gram 1999; Bagley 2005; Thomas 2000), aunque es probable que esto último se deba a que es el tipo de convulsión más fácilmente identificable por los veterinarios (Bagley 2005). 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 (Jaggy y Bernardini 1998). 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, temblores generalizados, pupilas midriáticas y vómito (Jaggy y Bernardini 1998). La duración de esta fase es variable (Jaggy y Bernardini 1998; Thomas 2000) y se han descrito duraciones de entre 30 segundos a cinco minutos y raramente mayores a 10 minutos (Jaggy y Bernardini 1998). Algunos animales sufren convulsiones tónico-clónicas más leves en las cuales no hay pérdida de conciencia (Heynold *et al* 1997; Jaggy y Bernardini 1998). En humanos son comunes las crisis de ausencia, pero en medicina veterinaria son raras o poco reconocidas (Podell 1996). Algunos individuos tienen más de un tipo de convulsión (Heynold *et al* 1997; Jaggy y Bernardini 1998; Berendt y Gram 1999; Thomas 2000).

Otro tipo de convulsión generalizada es la tónica, en la que la actividad motora consiste únicamente de rigidez muscular sin la fase clónica (Heynold *et al* 1997; Jaggy y Bernardini 1998). Las menos comunes son las clónicas en las cuales no hay componente tónico; las atónicas donde hay una pérdida breve y súbita pérdida de tono

muscular; y las mioclónicas que se caracterizan por contracciones musculares breves que pueden generalizarse o estar confinadas a grupos musculares individuales (Podell 1996).

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” (Heynold *et al* 1997; Berendt y Gram 1999; Bagley 2005; Thomas 2000). En perros también se han descrito convulsiones focales manifestadas con signos autonómicos como vómito, diarrea o dolor abdominal aparente (Thomas 2000). Además se pueden manifestar convulsiones focales complejas que incluyen conciencia alterada y comportamientos extraños, como agresión o miedo sin razón (Dodman *et al* 1996; Thomas 2000). 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 (Stonehewer *et al* 2000). 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 (Stonehewer *et al* 2000).

Una convulsión focales pueden permanecer localizada o esparcirse a otras áreas de la corteza y progresar a convulsión focal compleja (Berendt y Gram 1999) o esparcirse a ambos hemisferios, resultando una convulsión focal con generalización secundaria, esto puede suceder tan rápido que no se aprecia el componente focal (Thomas 2000). Según algunos autores, muchos perros con EI sufren convulsiones focales con generalización secundaria (Heynold *et al* 1997; Jaggy y Bernardini 1998; Berendt y Gram 1999; Thomas 2000).

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 (Heynold *et al* 1997; Jaggy y Bernardini 1998; Berendt y Gram 1999; Thomas 2000).

La diferencia entre convulsiones tónico-clónicas y puramente tónicas se basa en la actividad motora predominante durante la convulsión. Aquellas en las que hay episodios de aumento generalizado de tono muscular, alternados con episodios de contracción

muscular uniforme, rítmica y rápida de las extremidades que se definen como tónico-clónicas (Heynold *et al* 1997). A su vez, las contracciones clónicas de los miembros se distinguen de los automatismos en los cuales hay movimientos coordinados de carrera. Las convulsiones tónicas en perros son aquellas en que la actividad motora está caracterizada únicamente por un aumento marcado, generalizado y de larga duración del tono muscular (Heynold *et al* 1997).

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 (Bollinger-Schmitz y Kline 2000).

Cabe mencionar que ya se conoce el genoma del perro Boxer (Lindbald-Toh *et al* 2005) y hay informes de una mutación en epilepsia canina en el gen Epm2b que causa una epilepsia fatal (Lohi *et al* 2005). Algunas razas de perro tienen mayor incidencia de EI, por ejemplo: Pastor Alemán, Cobrador Dorado, Keeshond (Wallace 1975), Beagle, Dachshund, Tervuren Belga, Cobrador de Labrador (Srenk 1996; Heynold *et al* 1997; Bollinger-Schmitz y Kline 2000; Thomas 2000), Cocker Spaniel, Setter Irlandés, Schnauzer Miniatura, Poodle, San Bernardo, Husky Siberiano, Fox Terrier de pelo de alambre (Knowles 1998) y Collie (Knowles 1998, Bagley 2005). Las convulsiones ocurren generalmente en ambos sexos con la misma frecuencia; sin embargo, los machos parecen afectados más comúnmente con EI (Heynool *et al* 1997; Jaggy y Bernardini 1998; Knowles 1998; Berendt y Gram 1999; Thomas 2000) especialmente en algunas razas como el Cobrador Dorado (Bollinger-Schmitz y Kline 2000). Algunos estudios indican que las proporciones entre machos y hembras es de 3.5:1 y hasta 5:1 (Bollinger-Schmitz y Kline 2000). Se cree que algunos perros tienen un umbral convulsivo bajo que está determinado genéticamente (Knowles 1998; Bollinger-Schmitz y Kline 2000). Se ha descrito una predisposición familiar para la EI basada en la alta incidencia de este padecimiento en las razas mencionadas (Heynold *et al* 1997). Por ejemplo, se ha descubierto que la enfermedad tiene un modo de heredabilidad autosómico recesivo multifactorial en el Cobrador Dorado (Srenk y Jaggy 1997; Heynold *et al* 1997), Bernés de la Montaña (Kathman *et al* 1995), Vizsla (Patterson 2003) y Springer Spaniel (Patterson 2005), y un modo de heredabilidad autosómico recesivo ligado al sexo en Beagle, Collie, Keeshond, Cobrador Dorado y Cobrador de Labrador (Bollinger-Schmitz y Kline 2000). 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 (Gerard y Conrack 1991). Evidentemente la consanguinidad puede incrementar la tasa de EI en los descendientes, y también cambiar el tiempo que tarda en expresarse, y los cachorros pueden comenzar a convulsionar antes de los seis meses de edad (Bollinger-Schmitz y Kline 2000).

### **Diagnóstico**

Aún para un neurólogo veterinario experimentado es difícil distinguir entre EI y epilepsia secundaria (Srenk y Jaggy 1996), especialmente si el paciente se presenta por primera vez. El diagnóstico clínico de EI está basada en la edad de aparición, ausencia de anomalías interictales y exclusión de otras causas (Thomas 2000), y el estudio electroencefalográfico (EEG) puede auxiliar en la confirmación.

La información de la historia clínica es sumamente importante para determinar el diagnóstico (Thomas 2000). Además de las preguntas generales se debe pedir al dueño que describa el episodio convulsivo, ya que es muy común que confundan un evento intermitente con una convulsión: el dolor, colapso debido a problemas cardíacos o respiratorios, signos vestibulares y síncope pueden ser confundidos con convulsiones (Bollinger-Schmitz y Kline 2000). También debe preguntarse la frecuencia, duración y el comportamiento del perro entre convulsiones (Thomas 2000).

Se debe instruir al dueño para que observe detalladamente si la crisis es generalizada de entrada o en forma secundaria (Pellegrino 2003). También se debe preguntar al propietario acerca de signos focales al inicio de la convulsión, así como determinar si los eventos ocurren a cierta hora del día o en asociación a ciertas circunstancias como ejercicio o alimentación (Thomas 2000).

Es importante conocer también la historia familiar de las convulsiones, enfermedades o traumatismos importantes, estado vacunal, dieta, posible exposición a tóxicos. También es necesario conocer acerca de cualquier medicamento de prescripción o no que este recibiendo el paciente, así como cambios en comportamiento, ambulación, apetito, peso y hábitos de sueño (Thomas 2000).

Por otro lado, la edad de aparición de la primera crisis es muy útil para comenzar a restringir los diagnósticos diferenciales. En animales con EI la primera crisis se presenta desde los seis meses (Bollinger-Schmitz y Kline 2000) hasta los cinco años de edad como ya se detalló; (Bollinger-Schmitz y Kline 2000; Thomas 2000; Pellegrino 2003),

con la mayoría de los casos iniciando entre uno y tres años de edad (Bollinger-Schmitz y Kline 2000). La frecuencia con la que ocurren los episodios convulsivos es variable pudiendo presentarse desde una vez al día hasta una vez cada seis meses (Bollinger-Schmitz y Kline 2000). Cuando el inicio de la crisis ocurre antes o después de esa edad, generalmente las crisis epilépticas son el síntoma de otra enfermedad primaria (Pellegrino 2003), incluyendo típicamente a los desórdenes inflamatorios, neoplasias, enfermedades metabólicas, vasculares o por enfermedades como hiperadrenocorticismo (Bollinger-Schmitz y Kline 2000), y 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 (Thomas 2000).

Es sumamente importante clasificar el tipo de crisis, ya que la existencia de crisis parciales orienta fuertemente el diagnóstico hacia otra enfermedad primaria o hacia una epilepsia sintomática relacionada por lo general con una enfermedad intracraneana (Pellegrino 2003). 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 suelen aparecer a edades tan tempranas como los 6 meses (Pellegrino 2003). Se ha sugerido un origen similar para ciertos desórdenes observados en perros de la raza Springer Spaniel Inglés, sobre todo machos, que comienzan entre los 3 meses y los 4 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 ha sido descrito en el Cobrador Dorado (Pellegrino 2003).

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 esto se ha diagnosticado epilepsia límbica como la causa de síndrome de descontrol episódico (Dodman *et al* 1992). En estos casos también se han observado signos de disfunción del sistema nervioso autónomo como dilatación pupilar, salivación, disturbios gastrointestinales asociados con incidentes de agresión (Dodman *et al* 1992). La persecución de cola en perros Bull Terriers también ha sido descrita como un problema convulsivo, que puede ser

hereditario y relacionado con deficiencia de zinc, ya que bajas concentraciones de zinc en el hipocampo pueden ser partícipes en la fisiopatología de convulsiones epilépticas (Dodman *et al* 1993). En los Bull Terriers existen patrones de comportamiento aberrantes que aunque no son únicos de la raza, son particularmente prevalentes en ella (Dodman *et al* 1996). Entre estos, destacan la persecución de cola, comportamientos caza moscas, agresión, comportamientos parecidos a trance, miedos, hiperactividad, sensibilidad sonora y fotofobia. Se ha encontrado actividad epileptiforme con espigas relacionada a estos comportamientos y también se ha asociado a cambios hormonales y estrés similar a lo que se describe como epilepsia temporal en humanos (Dodman *et al* 1996). Por otro lado, algunos individuos al término de las crisis generalizadas presentan automatismos (crisis parciales complejas) que tiene 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 (Pellegrino 2003).

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 en el Cuadro 3 las pruebas de diagnóstico necesarias (esenciales y opcionales).

Se debe realizar un examen neurológico completo (Thomas 2000) que debe abarcar la evaluación de la conciencia y la conducta, la locomoción, las reacciones posturales, de los reflejos y de los nervios craneales (Pellegrino 2003) para detectar cualquier déficit neurológico persistente (Thomas 2000). La evaluación inmediatamente postictal puede ser útil pero siempre debe repetirse en el periodo interictal (Pellegrino 2003).

La presencia de deficiencias neurológica asimétricas (marcha circular, hemiparesia, ceguera unilateral, alteraciones sensitivas faciales unilaterales, disminución en la propiocepción consciente en un lado del cuerpo, etc. (Thomas 2000; Pellegrino 2003) 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 justo 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 (Thomas 2000). En estos casos puede ser necesario repetir el examen de 24 a 48 horas después para ver si los déficits persisten (Knowles 1998; Thomas 2000).

El animal con EI no presenta, en general ningún tipo de deficiencia neurológica en el periodo interictal (Bollinger-Schmitz y Kline 2000), y cualquier anomalía en dicho periodo sugiere una alteración adquirida (Pellegrino 2003).

Los exámenes de diagnóstico clínico deben incluir hemograma, bioquímica sanguínea y urianálisis para detectar fundamentalmente alteraciones de tipo metabólico (Pellegrino 2003). Alteraciones como insuficiencia renal o hepática, anastomosis portocava, alteraciones en glándula 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, aminas biógenas) que se manifiestan clínicamente por crisis cerebrales (Pellegrino 2003).

Si es posible se puede recurrir al estudio de imágenes por medio de tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética (RM) (Pellegrino 2003; **Error! Marcador no definido.**). La TAC es útil para descartar hidrocefalo oculto y la RM es la herramienta diagnóstica de elección para detectar la mayoría de lesiones estructurales de tejidos blandos (Knowles 1998). Las radiografías de cráneo son útiles en caso de defectos óseos evidentes o fracturas de cráneo (Knowles 1998).

Dado que el diagnóstico confirmatorio de EI es bastante difícil de realizar, la detección del origen de las crisis cerebrales consiste en tratar de identificar cualquier enfermedad primaria, la EI entonces se diagnostica por la ausencia de signos positivos (Pellegrino 2003).

El análisis de líquido cefalorraquídeo y la TAC y la RM están indicadas en pacientes con déficits neurológicos interictales, convulsiones focales, convulsiones refractarias a terapia farmacológica o inicio de convulsiones antes de un año de edad o después de 5 años de edad (Thomas 2000). Si el veterinario está seguro del diagnóstico de EI, la neuroimagenología generalmente no se realiza (Knowles 1998). El análisis de líquido cefalorraquídeo no está indicado a menos que el animal presente signos de inflamación del SNC como corioretinitis activa, fiebre y dolor de cuello (Knowles 1998).

En el cuadro 4 se presentan los diagnósticos diferenciales para eventos paroxísticos no epilépticos que pueden ser malinterpretados como convulsiones.

### ***Electroencefalograma (EEG)***

La electroencefalografía ha sido reconocida como parte esencial de la evaluación de las convulsiones y de la epilepsia (Novotny 1998). Es el examen más importante para el diagnóstico de epilepsia en humanos y proporciona evidencia acerca de la naturaleza parcial o generalizada de la convulsión (Knowles 1998). Aunque no es una técnica que se haya generalizado el EEG es una prueba confirmatoria de epilepsia en perros. Recientemente se ha propuesto un sistema de registro electroencefalográfico (EEG) 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) (Pellegrino 2003). En el Cuadro 5 se describen los sitios de colocación de los electrodos y en la figura 4 se muestran los sitios anatómicos para la localización de dichos electrodos en el cráneo del perro. Con el EEG se pretende definir y clasificar el tipo de crisis, cuantificar las descargas epileptiformes (y los efectos de los fármacos antiepilépticos) y localizar el foco epileptógeno (Pellegrino 2003) y es útil cuando el veterinario no sabe de manera segura si los eventos son convulsivos o no (Thomas 2000). La cobertura cerebral lograda con los electrodos especiales temporales transforma el EEG en una herramienta de diagnóstico imprescindible por sus características de no invasivo, rápido, de sencilla realización y bajo costo (Pellegrino 2003).

La actividad normal está constituida por una actividad de base o de fondo a la que se le adiciona una actividad funcional o transitoria caracterizada por ritmos u ondas de forma y duración similar que se definen de acuerdo a su frecuencia (Hz) y amplitud (mV) (Pellegrino 2003). Las actividades habituales son las siguientes: Delta, cuya rango de frecuencia es de 0.5 a 3.5 Hz, Theta, de 4 a 7.5 Hz, Alfa de 8 a 13.5 Hz, Beta1, de 14 - 21.5 Hz, y Beta2, que va de 22 - 30 Hz. Otras actividades normales incluyen los husos de sueño (actividad sigma 7-14 Hz), la actividad lenta o muy lenta del sueño (< 1 Hz) y el ritmo beta rápido asociado a estados de atención focalizada. La actividad funcional está constituida por eventos transitorios de carácter fisiológico o madurativo. Que incluye las ondas agudas del vértex, ondas lentas de 3 Hz o de 4 a 6 Hz y complejos K (Pellegrino 2003).

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 paroxísticos epileptiformes interictales, pero en humanos, realizando hasta cuatro EEG de rutina se detectan fenómenos interictales en cerca del 90% de los pacientes. Estos valores son

más o menos coincidentes con la experiencia clínica en perros referida por Pellegrino (Pellegrino 2003).

Las anomalías electroencefalográficas incluyen modificaciones en la frecuencia y/o amplitud de los ritmos constitutivos, asimetrías significativas de la actividad de base, presencia de alteraciones focales de carácter permanente y aparición de grafoelementos no habituales ni funcionales. Son trazos que reflejan una perturbación permanente de la función cerebral de tipo focal, multifocal o generalizada, con alteraciones claras de la actividad de base o trazos que se normalizan después de un período agudo y paroxístico en una lesión cortical, focal, multifocal o generalizada sin afectar la actividad de base (Pellegrino 2003).

Las anomalías electroencefalográficas que están frecuentemente asociadas con la epilepsia en los registros interictales (conocidas como descargas paroxísticas (Holliday y Williams 1998) son la espiga, la onda aguda y el complejo espiga-onda (Novotny 1998; Pellegrino 2003). La espiga se define como una descarga transitoria con morfología aguda y una duración de 70 ms o menos y generalmente y por su duración y amplitud se distingue de la actividad de fondo. Pueden ser asimétricas, generalizadas, hemigeneralizadas o focales, aisladas o en sucesión rápida. La onda aguda es transitoria (70 a 200 ms), típicamente destaca de la actividad de fondo (Novotny 1998) y más común en procesos degenerativos (Pellegrino 2003).

El EEG posee un alto índice de detección de alteraciones en epilepsias sintomáticas por neoplasias cerebrales, isquemias agudas, accidentes cerebrovasculares, y aún alteraciones del desarrollo que provoquen incremento del líquido cefalorraquídeo, aunque los signos clínicos sean leves (Pellegrino 2003).

Inicialmente se pensó que era muy difícil identificar anomalías electroencefalográficas específicas y diagnósticas para EI en el perro (Klemm 1989; Srenk y Jaggy 1996). La incidencia de registros EEG anormales durante periodos interictales es variable según el investigador (Srenk y Jaggy 1996). Se dice que 28% de los perros epilépticos tienen registros EEG interictales normales (Holliday *et al* 1970; Srenk y Jaggy 1996). Sin embargo, Srenk y Jaggy (1996) encontraron anomalías EEG con características de actividad epiléptica caracterizada por patrones transitorios con distribución asimétrica y con una 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 una 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 (Jaggy y Bernardini 1998). Sin embargo Jaggy y Bernardini (1998) 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 superimpuesta y actividad de baja amplitud, además 86 por ciento de los pacientes mostraron descargas paroxísticas caracterizadas por actividad de espigas de alta frecuencia que ocurrió de manera aleatoria de 3 a 5 por ciento del registro. Estas descargas paroxísticas nunca se observaron en los perros sanos utilizados como testigos sin medicación o con medicación (Jaggy Y Bernardini 1998). Estos autores concluyen que estas 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 una 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 (Jaggy y Bernardini 1998).

## **Tratamiento**

A la fecha no existe cura, tratamiento preventivo, ni tratamiento ideal para la epilepsia pero es necesario controlar las convulsiones para evitar los cambios plásticos permanentes e irreversibles en la excitabilidad del cerebro y que puedan estar involucrados en la patogenia de la enfermedad (Purves *et al* 2004) como la formación de focos “espejo” o el fenómeno conocido como *kindling* (Bollinger-Schmitz y Kline 2000; Purves *et al* 2004; Bagley 2005 ). Además, la actividad convulsiva persistente puede ocasionar alteraciones estructurales en el cerebro que pueden provocar aumento potencial en la actividad convulsiva o convulsiones que son menos responsivas a tratamiento (Bagley 2005). Comúnmente, el tratamiento consiste en farmacoterapia (Janssens 19889, Bollinger-Schmitz y Kline 2000) y reduce los signos clínicos de la enfermedad pero no tratan la causa, pero no todos los tratamientos permiten un control total de las convulsiones (Janssens 1989). En aproximadamente 50% de los casos el control de las convulsiones es deficiente (Podell 1993; Podell 1998; Trepanier 1998; Bollinger-Schmitz y Kline 2000; Pellegrino 2003).

El objetivo ideal del tratamiento es restaurar una vida normal para el perro y para su propietario mediante un control completo de las convulsiones minimizando los efectos

adversos (Knowles 1998; Thomas 2000). 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 (Bollinger-Schmitz y Kline 2000; Thomas 2000) sin incrementar en demasía los efectos indeseables de los fármacos antiepilépticos ya que estos pueden ser un factor limitante (Knowles 1998; Thomas 2000). Se dice que la mayoría de los autores consideran que una convulsión aislada cada 6 a 8 semanas es aceptable y que 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) (Knowles 1998).

Las terapias farmacológicas que inhiben las convulsiones de manera exitosa están basadas en dos estrategias generales. Una de ellas es incrementar la función de sinápsis inhibitorias que utilizan GABA como neurotransmisor; la otra es limitar la despolarización neuronal actuando sobre canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje con la finalidad de estabilizar las membranas neuronales y disminuir los disparos de potenciales de acción asociados con las convulsiones clínicas (Purves *et al* 2004; Bollinger-Schmitz y Kline 2000).

En 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 una forma de evitar la sincronización de la descarga epileptogénica y su posterior generalización, lo que en buen porcentaje de los casos da excelentes resultados (Pellegrino 2003).

Contrario a lo que se indica en medicina humana en la que se instaura rápidamente un esquema terapéutico anticonvulsivo a la primera crisis; en perros la decisión de iniciar una terapia farmacológica anticonvulsiva, según Pellegrino (2003) y Thomas (2000) debe basarse en la frecuencia y gravedad de las convulsiones, en las características del EEG interictal y en la preocupación del propietario. Algunos autores recomiendan no medicar a un animal que presente una crisis epiléptica única u ocasional, convulsiones aisladas separadas por periodos largos o convulsiones provocadas. En contraste, Knowles (1998) recomienda desde un punto de vista práctico y para poder 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 6 a 8 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 (Bollinger-Schmitz y Kline 2000). También se ha sugerido que los perros que reciben tratamiento de manera temprana en el curso de la enfermedad tienen un mejor control de las convulsiones a largo plazo en comparación con los perros que tienen varias convulsiones antes del inicio del tratamiento (Heynold *et al* 1997; Thomas 2000). La terapia anticonvulsiva está indicada lo más pronto posible en animales con EI o criptogénica (Pellegrino 2003), en pacientes con *status epilepticus*, convulsiones múltiples que ocurran en un periodo corto (24 a 72 horas (Knowles 1998)) o en el caso que exista un desorden progresivo subyacente responsable de las convulsiones (Thomas 2000). Además, se recomienda el tratamiento temprano en perros de razas grandes con EI ya que las convulsiones que presentan suelen ser difíciles de controlar (Bollinger-Schmitz y Kline 2000) 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 (Knowles 1998; Thomas 2000), hay un estudio que sugiere que los perros tratados de manera temprana durante el curso de la EI tienen un mejor control a largo plazo de las convulsiones comparados con perros que presentan muchas convulsiones antes de iniciar el tratamiento (Heynold *et al* 1997). Las crisis resultantes de desórdenes 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 (Pellegrino 2003).

La educación del cliente es casi tan importante como el diagnóstico porque el éxito del tratamiento depende más del propietario que de cualquier otra variable (Knowles 1998). Se debe hacer saber al propietario que la EI es comúnmente un desorden crónico y que su curso y pronóstico son difíciles de predecir.

Un punto clave para el tratamiento es que se explique al propietario que probablemente el perro siga sufriendo convulsiones aún con medicación antiepiléptica además de explicarle las ventajas y desventajas de tratamiento prescrito, la dosis y efectos adversos (Knowles 1998). 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 lograr resultados favorables (Thomas 2000), pues aplicar el medicamento irregularmente es equivalente a no aplicarlo (Knowles 1998). También es importante que sepa que, en caso de que se salte una dosis, ésta debe darse tan pronto se percate de la omisión y la siguiente dosis

se dará según el calendario (Thomas 2000). 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 (Thomas 2000). Para reducir la subjetividad de la evaluación de eficacia el propietario debe llevar un calendario con el tiempo, fecha y características de cada episodio y de la aparición de efectos adversos en caso de que ocurran (Knowles 1998; Thomas 2000). 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 y para resolver cualquier duda que pueda tener el propietario (Knowles 1999; Thomas 2000).

El clínico debe enterar al dueño que la terapia anticonvulsiva probablemente reduzca la frecuencia y la gravedad de las convulsiones, pero en un 20 a 30% de los casos las crisis no pueden ser controladas en forma adecuada (Bollinger-Schmitz y Kline 2000; Pellegrino 2003) y los perros mueren eventualmente por complicaciones causadas por las convulsiones recurrentes (Shell 1993). Puede ser útil mencionar que una situación parecida ocurre en humanos, en los que los fármacos antiepilépticos inhiben convulsiones únicamente en 60 a 70% de los pacientes (Purves *et al* 2004).

Idealmente, se prefiere utilizar un solo fármaco antiepiléptico para reducir las posibles interacciones farmacológicas y efectos adversos (Knowles 1998; Podell 1998). Empero las combinaciones de fármacos antiepilépticos permiten controlar de un 10 a 15% más de pacientes (Knowles 1998). Cada fármaco debe ser probado adecuadamente antes de ser sustituido (Knowles 1998). Es importante destacar que muchos anticonvulsivos utilizados en humanos no se emplean en animales debido a que tienen muy rápida depuración, y a que son potencialmente hepatotóxicos (Knowles 1998; Podell 1998). A menudo se ha identificado el desarrollo de tolerancia (Knowles 1998). Por ejemplo, amén 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 un éxito pobre o nulo con un fármaco se recurre a la combinación de fármacos pero de cualquier manera no debe abandonarse el tratamiento inicial (Pellegrino 2003), ya que los fármacos antiepilépticos poseen un efecto antiepiléptógeno y neuroprotector que aumenta la resistencia a la apoptosis a la que llevan las crisis cerebrales por diversos mecanismos (Pellegrino 2003). En otras

palabras, el daño que las convulsiones provocan en presencia de un fármaco antiepiléptico será considerablemente menor si los pacientes se encuentran medicados, y esto evita el deterioro neuronal progresivo (Pellegrino 2003).

Los fármacos anticonvulsivos pueden clasificarse de acuerdo con su mecanismo de acción en tres categorías: 1) reforzamiento de procesos inhibitorios facilitando la acción del ácido gama-amino-butírico (GABA); 2) reducción de la transmisión excitatoria; 3) modulación de la conducción catiónica de la membrana plasmática, inhibiendo la conductancia de sodio e impidiendo así la despolarización de la membrana presináptica y la liberación de glutamato (Podell 1998). En el Cuadro 6 se presentan los principios activos conocidos clasificados según su mecanismo de acción.

Los anticonvulsivos utilizados más comúnmente en medicina veterinaria tienen el mismo mecanismo de acción al aumentar los mecanismos inhibitorios en el cerebro, actuando en el complejo GABA- canales de cloro (Klemm 1989; O'Brien *et al* 1997).

#### *-Fenobarbital*

El fenobarbital es considerado como el fármaco de primera elección en perros (Knowles 1998; Dowling 1999). Los informes clínicos indican que puede calificarse como exitosa la terapia con fenobarbital sólo en un 60-80% de los perros epilépticos si se mantienen las concentraciones séricas óptimas (Knowles 1998; Bollinger-Schmitz y Kline 2000; Thomas 2000). Según Lord y Podell (1999) muchos propietarios están dispuestos a mantener a sus perros con terapia con fenobarbital por periodos prolongados y refieren que sus perros todavía tiene una buena calidad de vida.

Entre las desventajas del fenobarbital destaca su efecto sedante-hipnótico y el potencial para causar daño hepático (Thomas 2000). El tratamiento debe iniciarse a 2.2 mg/kg bid o tid (Bollinger-Schmitz y Kline 2000) o 2.5 mg/kg bid (Knowles 1998) se menciona que la dosis lenta de inducción en perros es de 2-4 mg/kg (Podell 1998; Thomas 2000) pero puede ser necesario incrementos subsecuentes de la dosis al pasar algunas semanas o meses debido a la inducción microsomal hepática que favorece la biotransformación del principio activo y reduce las concentraciones séricas por debajo del nivel terapéutico (Thomas 2000) mismo que puede medirse desde la segunda semana (Klemm 1989). El fenobarbital incrementa su propia eliminación hasta 50% durante los primeros 3 a 6 meses de terapia (Podell 1998). Debido a la larga vida media del fenobarbital (24-36 horas), el estado estable se alcanza hasta 10-15 días después del inicio de la terapia (Bollinger-Schmitz y Kline 2000). Por ello, para alcanzar su nivel

terapéutico en sangre deben pasar al menos de 7 a 10 días, por lo que este periodo es necesario para el ajuste de la dosis. En este tiempo, aún 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 (Pellegino 2003). Paradójicamente, pueden presentarse hiperexcitabilidad e inquietud durante las primeras semanas de la terapia (Thomas 2000). La tolerancia a los efectos adversos generalmente se desarrolla en dos semanas (Bollinger-Schmitz y Kline 2000). Algunos efectos colaterales pueden persistir, principalmente la polifagia (Thomas 2000; Pellegrino 2003), poliuria y polidipsia (Thomas 2000). Ocasionalmente se desarrolla hiperactividad paradójica y se resuelve con un incremento en la dosis (Bollinger-Schmitz y Kline 2000). En algunos pacientes, la inducción microsomal hepática puede reducir la vida media a 36 horas o menos, y por ello se indica la administración tres veces al día lo que minimiza las fluctuaciones de las concentraciones terapéuticas séricas (Thomas 2000). Muchos perros requieren y toleran dosis de 11 mg/kg bid (Knowles 1998).

Si el animal padece crisis seriadas o con una frecuencia muy alta 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 las benzodiacepinas. La acumulación rápida se realiza vía endovenosa siguiendo la fórmula:  $Peso \times 0.8 \times concentración\ sérica\ deseada$  (Pellegrino 2003).

La dosis debe ajustarse en base al análisis del suero colectado inmediatamente antes (aproximadamente una hora) de la siguiente dosis (Pellegino 2003). La concentración sérica recomendada de mantenimiento es de 15 a 45 µg/ml (Bollinger-Schmitz y Kline 2000; Pellegrino 2003) durante dos meses, tiempo en el cual se podrá valorar el efecto del fenobarbital (Pellegrino 2003). Cada animal tiene su nivel óptimo dentro de este rango (9). Una dosis nueva puede calcularse mediante la fórmula:  $dosis\ nueva = (dosis\ actual \times concentración\ deseada) / concentración\ media$

La dosis de fenobarbital se puede incrementar paulatinamente hasta un máximo de 18-20 mg/kg antes de considerar a un individuo refractario al tratamiento (Pellegrino 2003), aunque otros autores recomiendan no administrar concentraciones mayores a 10 mg/kg bid y argumentan que a esta dosis puede presentarse toxicidad (Bollinger-Schmitz y Kline 2000). Cuando las concentraciones superan los 45 µg/ml se observan ataxia y sedación (Pellegrino 2003). 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 (Podell 1998). Estas discrepancias permiten realizar la observación de 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 (Pellegrino 2003). Antes de considerar que el tratamiento con fenobarbital falló, ya sea 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 el 75% de las convulsiones ocurren entre media noche y 6 a.m. puede darse una dosis más alta en la noche, por otro lado si el paciente está muy sedado con una dosis administrada bid, se administra la misma dosis total diaria dividida en intervalos de 8 horas (Knowles 1998).

Con el uso prolongado de fenobarbital, puede haber incremento moderado en las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina (FA) (Bollinger-Schmitz y Kline 2000; Thomas 2000), alanino amino transferasa (ALT) y glutamato deshidrogenasa (Bollinger-Schmitz y Kline 2000), por lo que se aconseja el seguimiento de estas variables (Bollinger-Schmitz y Kline 2000), así como de hemograma completo, bioquímica sanguínea y determinación del nivel sérico de fenobarbital (Pellegrino 2003). Al parecer no es común la hepatotoxicidad severa pero si la elevación de las enzimas hepáticas, y es más probable que esto ocurra con niveles séricos por encima de 35 µg/ml (Thomas 2000). También se observa disminución de la concentración sérica a pesar de mantener la misma dosis debida a la inducción del sistema microsomal hepático (Podell 1998). En contraste, hay un aumento de las concentraciones concurrentes con hepatotoxicidad y se manifiesta con anorexia, sedación, ataxia, ictericia y ascitis (Thomas 2000), aumento de ALT mayor a la FA y elevaciones en ácidos biliares (Podell 1998; Thomas 2000). También puede observarse disminución de albúmina, urea y colesterol sérico (Podell 1998), neutropenia, anemia y trombocitopenia reversibles en pacientes sensibles a los barbituratos (Thomas 2000) lo que ocurre generalmente durante los primeros cinco meses de terapia con fenobarbital (Podell 1998).

Cuando se sospeche de hepatotoxicidad debe utilizarse un fármaco alternativo que no se metabolice en hígado (Pellegrino 2003). Para esto se aconseja disminuir la dosis de fenobarbital e iniciar con bromuro (Bollinger-Schmitz y Kline 2000). 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 a dosis de 20 a 50 mg/kg/ día (Knowles 1998). 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 (Bollinger-Schmitz y Kline 2000). La hepatotoxicidad detectada a tiempo es reversible, pero puede ser fatal si se persiste en su uso (Thomas 2000). Por ello, es razonable añadir el bromuro antes de llegar al límite de concentraciones terapéuticas (Podell 1998).

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 (Knowles 1998).

La terapia con fenobarbital y fenitoína o primidona puede incrementar peligrosamente el riesgo de hepatotoxicidad (Thomas 2000). En general es mejor utilizar un anticonvulsivo único (Bollinger-Schmitz y Kline 2000).

#### *-Bromuro de potasio*

El bromuro de potasio constituye la primera alternativa en el tratamiento de perros con epilepsia refractaria a la terapia con fenobarbital (Pellegrino 2003). 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 terapia prolongadas (Knowles 1998). En particular, se recomienda esta combinación en perros de raza grande con convulsiones en racimo (Knowles 1998) y convulsiones tipo gran mal. Aproximadamente la mitad de los perros refractarios al fenobarbital se beneficia con la adición de bromuro de potasio (Podell 1998; Bollinger-Schmitz y Kline 2000), se dice que hay hasta una mejora del 70% en el control de las convulsiones (Thomas 2000). Esto puede permitir una disminución en la dosis de fenobarbital (Dowling 1999; Thomas 2000). Incluso, hay autores que indican que el bromuro es útil como monoterapia, y algunos clínicos lo consideran el fármaco de elección para perros con EI (Podell 1998; Thomas 2000).

El bromuro de potasio actúa potencializando los efectos del GABA y en consecuencia hiperpolariza las membranas neuronales. Quizá por su estructura química sencilla, no sufre metabolismo hepático ni se une a proteínas plasmáticas (Bollinger-Schmitz y Kline 2000; Pellegrino 2003). Es el anticonvulsivo de elección para perros con EI con enfermedad hepática concurrente (Bollinger-Schmitz y Kline 2000; Thomas 2000). Su ruta principal de eliminación es la filtración glomerular (Thomas 2000; Pellegrino

2003), 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 lo hace también en la concentración sérica de bromuro (Pellegrino 2003). El bromuro es relativamente seguro y la mayoría de los efectos adversos son completamente reversibles con una disminución en la dosis (Podell 1998; Thomas 2000) y está contraindicado únicamente en perros con insuficiencia renal (Podell 1998).

El bromuro se administra principalmente como bromuro de potasio pero también hay bromuro de sodio, ya sea en cápsulas o en solución; ésta última facilita los 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 contraste, se usa bromuro de sodio cuando debe restringirse el consumo de potasio como en casos de hiperadrenocorticismo (Thomas 2000).

El rango terapéutico del bromuro de potasio sérico es entre 70 y 200 mg/dl (0.7 a 2 µg/ml) (Pellegrino 2003) pero muchos perros toleran dosis de 2.5 µg/ml (Knowles 1998).

Según algunos autores la dosis inicial para perros es de 20 mg/kg bid (45) aunque otros recomiendan una dosis inicial de hasta 100 mg/kg bid por dos días antes de establecer la dosis de mantenimiento (Bollinger-Schmitz y Kline 2000). Se recomienda administrar con la comida para reducir náusea (Podell 1998). La dosis oral de mantenimiento recomendada es de 20-30 mg/kg sid (Thomas 2000) o de 20-40 mg/kg sid o bid para alcanzar concentraciones séricas de 2 a 5 mg/ml (Bollinger-Schmitz y Kline 2000; Thomas 2000). Algunos perros requieren y toleran dosis de mantenimiento de hasta 70 mg/kg/día (Knowles 1998). 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 no se logran reducciones marcadas en la intensidad o duración de las convulsiones durante varios meses (Knowles 1998). Esto hace que muchos dueños abandonen el 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 (Podell 1998), y en estos casos las dosis son más altas, y se administran de 400 a 600 mg/kg de bromuro de potasio en cuatro dosis en un periodo de 24 horas (Podell 1998) o en un periodo de 3-5 días (Knowles 1998),

mezcladas con el alimento para reducir náusea y vómito. Al día siguiente se administra la dosis regular de mantenimiento (Podell 1998). 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 (Knowles 1998).

Si se utiliza bromuro de sodio la dosis debe disminuirse 15% con respecto a la dosis de bromuro de potasio (Thomas 2000).

Se ha informado que algunos perros requieren y toleran niveles hasta de 4 µg/ml de bromuro utilizado como monoterapia, sin embargo, la dosis máxima está establecida por la respuesta clínica del paciente (Thomas 2000).

Cuando se utiliza en politerapia junto al 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 (Thomas 2000; Pellegrino 2003). 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 al 50% al añadir bromuro de potasio (Bollinger-Schmitz y Kline 2000) cuando las concentraciones séricas de bromuro sean de al menos 1.5 mg/ml (Thomas 2000). En este caso, la disminución debe ocurrir gradualmente en un lapso de tres semanas (Bollinger-Schmitz y Kline 2000). En los perros que todavía requieren fenobarbital para el control adecuado de las convulsiones, las concentraciones séricas de fenobarbital pueden estar por debajo del rango terapéutico (Podell 1998). El fenobarbital puede ser discontinuado por completo en cerca del 20% de los perros (Thomas 2000). 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 del 10 al 25% cada 4 a 6 semanas (Podell 1998).

Según Dowling (1999) la dosis nueva de fenobarbital y de bromuro de potasio se puede ajustar de acuerdo con la fórmula:  $dosis\ nueva = (dosis\ actual \times\ concentración\ deseada) / concentración\ media$ . Esta fórmula también puede utilizarse para ajustar la dosis de bromuro de potasio (Podell 1998).

En el Cuadro 7 se presentan las variables clave para lograr el control del fenobarbital y el bromuro de potasio (Vaughan-Scott y Taylor 1999).

El efecto adverso más común (25% de los casos) con el bromuro es la polifagia, y puede ser tan dramática que requiera una dieta baja en contenido calórico (Podell 1998). La toxicidad por bromuro de potasio se manifiesta con irritabilidad, búsqueda de

atención, deambulaci3n, sedaci3n, anorexia, constipaci3n (Bollinger-Schmitz y Kline 2000), poliuria y polidipsia, ataxia (Bollinger-Schmitz y Kline 2000; Thomas 2000), debilidad o espasticidad de miembros, incoordinaci3n (Podell 1998), en casos raros estupor, depresi3n, anisocoria y en casos extremos dolor muscular (Bollinger-Schmitz y Kline 2000). La debilidad y espasticidad musculares pueden semejar a los signos asociados con enfermedades ortop3dicas (Knowles 1998; Thomas 2000) como osteoartritis (Podell 1998). Si no se reduce la dosis los signos pueden progresar a cuadriplegia y apariencia de enfermedad generalizada de unidad motora con reflejos normales, semejando miastenia gravis (Podell 1998). Puede presentarse nausea probablemente por la irritaci3n g3strica directa causada por las sales hipert3nicas de bromuro, lo que puede prevenirse administrando el f3rmaco con comida, dividiendo la dosis en dos o m3s dosis o utilizando las sales de sodio en lugar de las de potasio (Thomas 2000). Estos efectos adversos generalmente se resuelven alrededor de una semana despu3s de la disminuci3n de la dosis (Podell 1998). Seg3n Knowles (1998), la sedaci3n y la debilidad de miembros p3lvicos se vuelven problemas significativos en terapias combinaci3n 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 a3n no se establece una clara correspondencia (Bollinger-Schmitz y Kline 2000).

Existe gran variabilidad en las concentraciones terap3uticas y t3xicas para el bromuro, y se debe instruir al propietario para que est3 atento a la aparici3n de signos tempranos de toxicidad. Cuando se presenten signos de toxicidad severa puede tratarse al paciente con una soluci3n de cloruro de sodio al 0.9% IV a dosis de mantenimiento durante 12 horas (Podell 1998).

Las dietas con alto contenido de cloruro, como algunas dietas calculol3ticas, pueden aumentar la eliminaci3n del bromuro, y con ello una p3rdida en el control de las convulsiones (Shaw *et al* 1996; Bollinger-Schmitz y Kline 2000; Thomas 2000). Dowling (1999) menciona que los perros que consumen dietas altas en sales pueden requerir dosis de 50 a 80 mg/kg para mantener concentraciones s3ricas adecuadas.

La insuficiencia renal disminuye la eliminaci3n del bromuro, por lo que en perros con isostenuria persistente o azotemia, la dosis inicial debe ser dividida a la mitad y las concentraciones s3ricas vigiladas con atenci3n (Thomas 2000).

Muchos procedimientos de laboratorio no distinguen entre el cloruro y el bromuro, por lo que la terapia con bromuro puede crear un artefacto al medir las concentraciones séricas de cloro (Klemm 1989).

#### *-Primidona*

Es un análogo del fenobarbital cuyo metabolito primario es el fenobarbital. Se estima que más del 85% del efecto anticonvulsivo de la primidona se debe a este metabolito por lo que su uso no representa una alternativa terapéutica. Además, es más hepatotóxico (Bollinger-Schmitz y Kline 2000; Thomas 2000). Sin embargo, se pondera que algunos perros se benefician más con la primidona o sus metabolitos (fenobarbital y feniletilmolonamida) que con el fenobarbital solo. Para cambiar de fenobarbital a primidona, se deben administrar 250 mg de primidona por cada 65 mg de fenobarbital para mantener concentraciones séricas de fenobarbital similares (Thomas 2000).

#### *-Benzodiazepinas*

Las benzodiazepinas como el diazepam, lorazepam, clonazepam y clorazepato son potentes anticonvulsivos pero tienen muchas limitantes para su uso como terapia de mantenimiento. Las benzodiazepinas son eficaces para el tratamiento de emergencia en casos de *status epilepticus* o en casos de convulsiones seriadas, y también son útiles 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. Por otro lado, se desarrolla tolerancia (incluyendo tolerancia cruzada) a su actividad anticonvulsiva. Así, su uso crónico provoca que el tratamiento de convulsiones con diazepam en casos de emergencia sea menos eficaz (Thomas 2000).

Se usa diazepam 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 un 25-30% (Pellegrino 2003). 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 benzodiazepinas. Esta vía se utiliza cuando el perro presenta una convulsión generalizada inicial o cuando se presentan dos o tres convulsiones generalizadas dentro de un periodo de 24 horas después de la convulsión inicial (Podell 1998).

En los perros con predisposición a convulsiones en racimo, el diacepam vía rectal disminuye significativamente el número de convulsiones en racimo en un periodo de 24 horas y disminuye el número total de eventos convulsivos (Podell 1998). Puede repetirse la administración hasta tres veces en 24 horas. La cola del perro debe ser mantenida contra el ano por aproximadamente 3 minutos después de la administración para evitar expulsión del fármaco (Podell 1998). En caso de que el perro siga convulsionando o presente depresión severa, dificultad para respirar o sangre alrededor de la región anal es necesario instaurar un tratamiento de urgencia (Podell 1998; Thomas 2000).

El clorazepato a dosis de 0.5 a 1 mg/kg tid puede contribuir al control de la EI cuando es añadido a la terapia de fenobarbital. Se ha observado que las cápsulas de liberación sostenida-prolongada no tienen ninguna ventaja en comparación de las de liberación regular en perros, además los niveles séricos tienden a disminuir con el tiempo por lo que se suelen requerir incremento en la dosis. El clorazepato puede incrementar las concentraciones de fenobarbital lo que puede inducir la aparición de efectos adversos, por lo que se recomienda vigilar las concentraciones séricas de ambos a las 2 y a las 4 semanas (Podell 1998).

#### *-Ácido valproico*

Es un antiepiléptico eficaz en humanos, pero se metaboliza muy rápido en perros, por lo que se usa principalmente en combinación con fenobarbital. Entre sus efectos adversos se encuentran alopecia, hepatotoxicidad y ocasionalmente vómito (Thomas 2000).

#### *- Felbamato*

Se piensa que puede ser útil en el tratamiento en perros con convulsiones refractarias a bromuro y al fenobarbital. Su vida media de eliminación en perros es de aproximadamente 5 a 6 horas y es necesario administrarlo tres veces al día (Platt *et al* 2006). Su costo es elevado y se requieren dosis hasta de 70 mg/kg tid en algunos perros. Algunos perros 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 (Thomas 2000). Otros efectos adversos incluyen anomalías hematológicas (Platt *et al* 2006).

#### - Gabapentina

Según Thomas (2000) este fármaco es útil en pacientes con convulsiones focales y refractarias a otros fármacos. Su vida media de eliminación es de 3 a 4 horas (Platt *et al* 2006). Los efectos adversos son raros pero su costo es elevado (Thomas 2000). Se ha utilizado conjuntamente con fenobarbital y/o bromuro de potasio y 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 (Govendir *et al* 2005).

#### -Levetiracetam

Tiene una vida media de aproximadamente 4 a 6 horas en perros. Su metabolismo es independiente del citocromo P450 y tiene excreción renal. En ensayos en perros refractarios al tratamiento con fenobarbital y bromuro de potasio, al adicionar levetiracetam, la frecuencia de convulsiones disminuyó en un 54 por ciento pero aún presentaban un promedio de 6 convulsiones cada tres meses (Platt *et al* 2006).

#### -Zonisamida

Se estima que su vida media de eliminación es de 15 horas. En un estudio con perros con epilepsia refractaria se observó una reducción de 81.3% en la frecuencia de las convulsiones aunque otros perros del mismo estudio sufrieron un aumento en la frecuencia de las mismas. Los efectos adversos incluyeron sedación, ataxia y vómito (Platt *et al* 2005).

#### -Otros

La fenitoína, difenilhidantoína, el ácido valproico, la carbamazepina y las benzodiazepinas tienen un efecto anticonvulsivo corto en el perro por lo que son agentes poco indicados para el control de EI en perros (Boothe 1998). Lo mismo está descrito para la carbamazepina por su corta vida media y dificultad para alcanzar niveles séricos efectivos (Knowles 1998). Otros anticonvulsivos que se han probado en perros incluyen a la gamma-vinil-GABA (GV-GABA) que es un inhibidor de la enzima GABA transaminasa por lo que bloquea la biotransformación del GABA. Así, a diferencia de las benzodiazepinas y los 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 y desorientación cuando se administra en combinación con fenobarbital (Speciale *et al* 1991).

En el Cuadro 8 se presentan los datos clínicos relevantes de los principales fármacos anticonvulsivos en perros.

### ***Evaluación de las concentraciones séricas***

Las concentraciones séricas de los fármacos anticonvulsivos no siempre muestran una relación predecible con su dosificación. Se recomienda determinar su concentración cada 6 a 12 meses y en situaciones clínicamente relevantes (Knowles 1998). Si bien existen concentraciones sanguíneas consideradas rango terapéutico, lo más importante es que estos valores sean individualizados en cada caso, por ello y los cambios en la dosis deben estar basados tanto en observaciones clínicas como en concentraciones séricas (Knowles 1998). 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 el que la protección es más baja, en pacientes con falla renal o hepática y para correlacionar concentraciones séricas con signos clínicos de toxicidad (Knowles 1998).

En cuanto a la politerapia anticonvulsiva, hay poca evidencia de que exista acción sinérgica entre los fármacos antiepilépticos, además tiene desventajas potenciales incluyendo aumento en el costo, la necesidad de vigilar las concentraciones séricas de varios fármacos a la vez, interacciones farmacológicas adversas y regímenes de dosificación más complicados (Thomas 2000). La politerapia está indicada cuando falla la monoterapia, en casos de *status epilepticus* y cuando ocurren varias convulsiones seguidas. Sin embargo, antes de iniciar la politerapia deben intentarse todas las opciones con monoterapia. Si el primer fármaco administrado es ineficaz, debe añadirse un segundo fármaco, y si el paciente responde debe tratar de retirarse el fármaco inicial gradualmente. Solo en el caso que este procedimiento falle debe continuarse con politerapia antiepiléptica (Thomas 2000).

En el Cuadro 9 se resume la información que se tiene sobre los efectos adversos de los fármacos antiepilépticos en perros.

### ***Vigilancia de la terapia***

En la mayoría de los casos los fármacos anticonvulsivos deben ser administrados por varias semanas antes de obtener los efectos anticonvulsivos máximos. Puede ser difícil evaluar el control de las convulsiones en perros que las presentan con intervalos de tiempo muy amplios entre ellas (Thomas 2000). Una de las razones por las que puede haber un pobre control es cuando no se maximiza la dosis antes de descartar un fármaco en particular (Thomas 2000).

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; cuando hay signos de toxicidad relacionados con la dosis y cada 6 a 12 meses para verificar que los cambios en la farmacocinética no ocasionen cambios en las concentraciones séricas óptimas (Thomas 2000).

En la mayoría de los casos es suficiente una muestra colectada justo antes que se administre una dosis. Si el intervalo de dosificación es mayor al 33% de la vida media del fármaco una muestra a nivel pico (4 a 5 horas después de que se la administración) y una muestra de la concentración inferior en el intervalo de dosificación ayuda a documentar la proximidad a las concentraciones tóxica y subterapéutica y a estimar la vida media para que se modifique el intervalo de dosificación si es necesario (Thomas 2000). 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 (Thomas 2000).

Los rangos terapéuticos son solo aproximaciones basadas en información retrospectiva de una pequeña cantidad de pacientes. Aunque la mayoría de los animales llegan a presentar niveles dentro del rango esperado, algunos responden bien debajo del límite inferior y algunos otros en niveles superiores al límite superior sin presentar toxicidad (Thomas 2000).

### ***Descontinuación de la terapia***

La decisión de cuando debe detenerse la administración de un fármaco antiepiléptico es tan importante como la decisión de comenzarla (Knowles 1998). 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 (Pellegrino 2003), y que los animales con EI se consideran en remisión si ha transcurrido un periodo de entre uno a dos años sin convulsiones (Knowles 1998). Puede intentarse el retiro del tratamiento en perros que no han presentado convulsiones en periodos de uno a dos años (Thomas 2000). En estos casos la dosis se disminuye gradualmente durante un periodo de seis meses a un año (Knowles 1998). Sin embargo, lo más frecuente es que se requiera medicación diaria por el resto de vida del paciente (Thomas 2000; Pellegrino 2003). 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 (Knowles 1998; Pellegrino 2003). Es importante señalar que la discontinuación de la medicación anticonvulsiva puede resultar en convulsiones o *status epilepticus*. Si existe recurrencia de las convulsiones durante el periodo de retiro, debe reiniciarse el tratamiento (Thomas 2000).

### ***Epilepsia refractaria***

Un individuo epiléptico refractario es aquel en el que persisten las crisis a pesar de poseer concentraciones en plasma de los fármacos antiepilépticos 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 (Pellegrino 2003). En algunos casos, las convulsiones pueden ser controladas pero el precio es una sedación excesiva (Knowles 1998). Generalmente los animales con epilepsia refractaria son eutanaziados (Bollinger-Schmitz y Kline 2000).

Aproximadamente del 20 al 30% de los perros con epilepsia nunca pueden ser adecuadamente controlados con fármacos anticonvulsivos (Podell 1993; Podell 1998; Trepanier *et al* 1998; Bollinger-Schmitz y Kline 2000; Thomas 2000; Pellegrino 2003). Muchos de éstos presentan convulsiones en racimo o *status epilepticus* que requieren tratamiento de emergencia (Podell 1998), y es probable que los perros mueran eventualmente por complicaciones causadas por convulsiones recurrentes (Shell 1993). En caso de pacientes con epilepsia refractaria deben buscarse errores en el diagnóstico (como falla al reconocer desórdenes 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 su administración por parte de los propietarios) a los cuales pudiera atribuírseles la falla del tratamiento (Thomas 2000). Los factores en el diagnóstico que afectan el control de las epilepsias incluyen errores en el reconocimiento de la crisis (Thomas 2000; Pellegrino 2003), errores en la clasificación del tipo de epilepsia, presencia de enfermedades cerebrales progresivas o presencia de factores precipitantes (Pellegrino 2003). En cuanto a los factores en el tratamiento que afectan el control de las crisis son la elección incorrecta del fármaco (Thomas 2000; Pellegrino 2003), empleo de dosis inadecuadas, tratamientos que no son suficientemente largos (Thomas 2000; Pellegrino 2003), asociación inapropiada de fármacos, interacciones farmacocinéticas, coexistencia de otras enfermedades, carencia de información por parte del propietario (Pellegrino 2003).

En muchos casos, puede encontrarse dosis inadecuadas, intervalos de dosificación incorrectos o fallas en la obtención de niveles séricos suficientemente elevados (Knowles 1998). 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. Por otro lado la actividad proconvulsiva de los estrógenos es comúnmente pasada por alto cuando se revisa la historia médica de un paciente, los estrógenos pueden exacerbar las convulsiones por lo que deben ser evitados (Knowles 1998).

Entre el 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 (Podell 1993; Pellegrino 2003), por lo que en más del 50% de los casos las convulsiones no pueden ser controladas adecuadamente (Podell 1998b). 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 a las concentraciones cerebrales de GABA (Pellegrino 2003) y es posible que aquellos animales con una baja concentración inicial de GABA tengan pobre respuesta a la terapia con fenobarbital (Podell y Hadjiconstantinou 1997).

No se debe iniciar politerapia hasta comprobar la condición de refractariedad al fenobarbital. En este caso, la politerapia debe realizarse con precaución (Pellegrino 2003).

### ***Otros tratamientos***

Según Thomas (2000), mientras el 25% de los pacientes con epilepsia no respondan a medicación anticonvulsivos todos los esfuerzos para ayudarlos están justificados.

Las alternativas al tratamiento farmacológico son pocas, pero muchas están en estudio (Bollinger-Schmitz y Kline 2000). Una de ellas es la división longitudinal quirúrgica del cuerpo calloso, que ha sido realizada con éxito en humanos que en teoría disminuye la posibilidad de que haya “focos espejo” y de que ocurra el kindling que comúnmente aumenta la frecuencia, severidad y duración de las convulsiones (Bollinger-Schmitz y Kline 2000). Esta técnica ha sido descrita y utilizada en algunos perros pero los resultados a largo plazo no han sido reportados (Thomas 2000). Sin embargo, las posibles complicaciones son muchas y hay poca factibilidad de realizar este procedimiento en perros (Bollinger-Schmitz y Kline 2000). 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 esta técnica no ha sido muy investigada (Thomas 2000).

También se ha recurrido a la estimulación del nervio vago utilizando un generador de pulso similar a un marcapasos (Thomas 2000). 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 (Thomas 2000).

La compresión ocular se ha utilizado en algunos casos de manera efectiva para tratamiento de convulsiones en perros (Speciale y Stahlbrodt 1999; Thoma 2000), y puede que el mecanismo de acción de este procedimiento este relacionado al estímulo vagal. Uno de los mecanismos para el efecto antiepiléptico de la estimulación vagal que se ha descubierto en ratas es la desincronización de los patrones electroencefalográficos y por lo tanto desincronización de neuronas de la corteza cerebral (Speciale y Stahlbrodt 1999). En este caso se comprime manualmente alguno de los globos oculares aplicando presión digital al párpado superior por 10 a 60 segundos, y repitiendo este procedimiento a intervalos de 5 minutos por periodos de tiempo variables dependiendo

del control de las convulsiones (Speciale y Stahlbrodt 1999; Thoma 2000). Este procedimiento tiene diversas tasas de éxito pero no de manera consistente, aún 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 disminuir temporalmente la actividad anticonvulsiva puede facilitar la administración de fármacos o el transporte de los pacientes al hospital (Speciale y Stahlbrodt 1999; Thoma 2000).

Otro tipo de tratamientos que deben ser considerados (Knowles 1998; Bollinger-Schmitz y Kline 2000) y que se han utilizado para el tratamiento de epilepsia es la acupuntura (Janssens 1989; Thomas 2000), que es un método no farmacológico sin efectos adversos o riesgos serios para el paciente si es aplicado por un acupunturista veterinario entrenado (Janssens 1989).

Uno de las formas de estimular los puntos de acupuntura es introduciendo algún material en el punto de acupuntura que se mantenga ahí por un periodo de tiempo. Este material puede consistir en agujas, balines, hilos metálicos, suturas o algún otro tipo de material. Este método causa una activación prolongada del punto de acupuntura (Janssens 1989).

Hay informes en los que se menciona la acupuntura como método de tratamiento para la epilepsia (Janssens 1989), la acupuntura tradicional para enfermedades convulsivas en perros involucra la utilización de 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) (van Niekerk 1988) y puntos extraordinarios, incluyendo puntos auriculares, o implantación de balines de oro en puntos de acupuntura. En dichos informes se describió éxito parcial o total para el tratamiento de las convulsiones (Janssens 1989). Se ha descrito que la acupuntura ha sido efectiva para el tratamiento de EI temprana además de aumentar la habilidad de la carbamecepina para controlar este padecimiento (Sumano *et al* 1987) 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 (Sumano *et al* 1987).

Aunque todavía no se conocen del todo 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 (Wynn *et al* 2001).

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 (Thomas 2000). Las dietas cetogénicas se utilizan principalmente en niños con epilepsia refractaria, sin embargo estas dietas son poco palatables y requieren un cálculo preciso de los nutrientes y una vigilancia constante. Aún se desconoce si las dietas cetogénicas son útiles en perros con epilepsia (Thomas 2000). Es importante considerar que los perros son más resistentes a la cetosis inducida por ayuno, y puede que las dietas que producen cetosis en humanos no lo hagan en perros. Además, los posibles efectos adversos como la inducción de pancreatitis limitan su uso, y no están recomendadas en perros mientras no existan evaluaciones de su seguridad y eficacia (Thomas 2000).

Por otro lado, 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 carecen de detalles de pruebas diagnósticas y de seguimiento. Sin embargo, a pesar de que hay poca evidencia que sugiera que la alergia alimentaria es una causa de convulsiones en perros Thomas (2000) sugiere que la introducción de una dieta hipoalergénica como una opción razonable en pacientes con epilepsia refractaria.

### **III. HIPÓTESIS**

Los implantes de hilo de oro en puntos de acupuntura ayuda a disminuir la frecuencia de convulsiones y la severidad de las mismas en perros con epilepsia idiopática.

### **IV. OBJETIVOS**

Clasificar mediante electroencefalografía, anamnesis y examen clínico neurológico completo, los casos de epilepsia a incluir en este ensayo y evaluar el efecto que la acupuntura puede tener sobre el registro electroencefalográfico de los pacientes con convulsiones y sobre el control de las mismas.

## V. MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Autónoma de México. El estudio clínico fue llevado a cabo en un periodo de 22 meses. Quince perros referidos de clínicas y hospitales en la Ciudad de México fueron incluidos en el estudio. Todos los pacientes contaban con expedientes clínicos bien documentados. La descripción general de los pacientes se presenta en el Cuadro 10.

El criterio de selección de los pacientes se basó en un examen físico y neurológico completo. El diagnóstico de EI se realizó en base a la edad de inicio de las convulsiones (entre 1 y 5 años de edad), historia familiar, ausencia de anomalías neurológicas interictales, ausencia de anomalías bioquímicas y hematológicas, y exclusión de otras causas (Thomas 2000). También se realizaron estudios electrocardiográficos y estudios radiológicos de la cavidad torácica en los pacientes.

El registro electroencefalográfico (EEG) fue obtenido utilizando un protocolo anestésico con xilacina (Procin ®; Pisa Agropecuaria a dosis de 1 mg/kg,) y propofol (Recofo ®; Pisa Agropecuaria a dosis de 6 mg/kg,) similar al protocolo propuesto por Jaggy y Bernardini (1998). Se utilizó el montaje propuesto por Pellegrino (2003) consistente en un montaje referencial con 12 electrodos (Disposable Low Profile Leedle Electrodes 12 mm x 28 ga, Chalgren Enterprises Inc.) utilizando la nariz como referencia. Este montaje permite una cobertura completa de la actividad eléctrica de los hemisferios cerebrales en animales con distintos tipos de cráneo. Para obtener los registros EEG se utilizó un programa computarizado de EEG (Akonic EEG, Bio-PC) con un registro simultáneo en 12 canales (Ver Cuadro 5), utilizando un filtro de 60 Hz, un filtro pasa altos de 50 Hz, un filtro pasa bajos de 0.5 Hz, y una impedancia < 10 Kohms. Además, se empleó estimulación fótica como método de activación. Cada registro consistió de tres etapas diferentes: pre-estimulación, estimulación fótica, y post-estimulación; con duración de 7-10 minutos, 30 segundos y 7-10 minutos respectivamente.

Después del EEG, se llevó a cabo el tratamiento consistente en el implante de hilos de oro de 2-3 mm de longitud en los siguientes puntos de acupuntura: GB-20, GV-20,

GV-14, GV-16, Shen men auricular, Yin Tang, LI-4, LIV-3, ST-40 según lo informado por Sumano (1987), Klide (1987), Van Niekkerk (1988), Durkes (1992), Janssens (1993), Xinnong (1999), Xie (2003). Los implantes fueron insertados de manera subcutánea o intramuscular (según el punto) utilizando una aguja calibre 20 y un émbolo para introducirlos. La figura 5 muestra la localización de dichos puntos de acupuntura en el perro.

Todos los pacientes recibieron el mismo tratamiento. No hubo grupo control sin tratamiento debido a consideraciones éticas. Otras variables como el estilo de vida y la dieta se mantuvieron iguales durante el estudio. No se realizaron cambios en la medicación antiepiléptica en pacientes que ya la recibían antes del tratamiento. Los periodos de evaluación antes y después de tratamiento tuvieron una duración de 15 semanas cada uno. De tal forma, quince semanas después del tratamiento, se realizó un segundo EEG utilizando el mismo protocolo. En perros con convulsiones en racimo cada convulsión fue contada de manera individual a menos que fuera muy difícil identificar convulsiones aisladas, en cuyo caso cada racimo era contado como una convulsión única.

Se compararon el número de convulsiones antes y después del tratamiento, así como la severidad de las mismas utilizando una escala del 0 al 20, para lo cual se instruyó a los propietarios para calificar las convulsiones según el Cuadro 11.

La potencia relativa y la coherencia interhemisférica se obtuvieron mediante el programa de cómputo de EEG y se compararon entre los dos periodos: antes y después del tratamiento. También se registraron las anomalías electroencefalográficas encontradas.

Los resultados se analizaron utilizando el programa estadístico SPSS (Statistical Product and Service Solutions 10.0 for Windows. SPSS Inc. Chicago, USA 2000) utilizando el estadístico de prueba de rangos Wilcoxon. Las variables respuesta analizadas fueron la disminución en el número de convulsiones, la disminución en la severidad de las convulsiones y las diferencias en potencia relativa y coherencia interhemisférica antes y después del tratamiento.

## VI. RESULTADOS

Ninguno de los pacientes presentó efectos adversos atribuibles al tratamiento.

El segundo registro EEG no fue realizado en los pacientes # 1 y # 5 ya que el paciente # 1 fue eutanasiado al sufrir un episodio de *status epilepticus* que no pudo ser controlado 5 días antes del segundo EEG. En cuanto al paciente # 5, el día del segundo EEG, presentó un soplo cardiaco de 5/6 durante la auscultación por lo que el propietario decidió no someterlo al procedimiento.

En el Cuadro 12 se muestran el número de convulsiones y el grado de severidad de las mismas antes y después del tratamiento. Doce perros tuvieron una disminución en el número de convulsiones durante las quince semanas posteriores al tratamiento en comparación al periodo control, dos no presentaron ningún cambio en el número de convulsiones y un perro tuvo aumentó en el número de convulsiones ya que presentó dos convulsiones más en comparación con el periodo control. En cuanto a la severidad, de los quince pacientes, diez presentaron una reducción en la severidad de las convulsiones, cuatro no presentaron cambios y uno presentó un aumento en la severidad de las mismas. La disminución promedio en el número de convulsiones fue de 38.7% y la disminución promedio en la severidad fue del 33.4%.

A los pacientes # 1 y # 12, no les fueron administradas dos dosis de fenobarbital por parte de los dueños durante el ensayo. En el paciente # 1 eso precipitó un estado de *status epilepticus* refractario a la administración de pentobarbital, por lo que se practicó la eutanasia. En cuanto al paciente # 12, presentó tres convulsiones al día siguiente de la omisión en la medicación. Sin embargo, el paciente # 1 había mostrado un 87.5% de reducción en el número de convulsiones después de los implantes y el paciente # 12 tuvo una reducción total del 45.5% en la misma variable.

En cuanto al EEG, no hubo diferencias estadísticamente significativas antes y después del tratamiento en ninguno de los rangos de frecuencia ni para la coherencia interhemisférica ni para la potencia relativa entre canales antes y después del tratamiento (en el Cuadro 13 se muestran los valores de P para la coherencia interhemisférica y para la potencia relativa para cada una de las frecuencias). Por otro lado, se detectaron espigas en los registros de algunos pacientes. Ejemplos de las espigas en los registros EEG se muestran en las figuras 6 a 11. La presencia, número y localización de espigas antes y después del tratamiento se presenta en el Cuadro 14. En cuanto al número de convulsiones y a la severidad de éstas, se encontró una diferencia

promedio significativa antes y después del tratamiento con un valor de P de 0.003 para el número de convulsiones y de 0.015 para la severidad. El 15 muestra las medidas estadísticas para la frecuencia de convulsiones y la severidad de las mismas antes y después del tratamiento.

## DISCUSIÓN

Aunque el electroencefalograma (EEG) no es una herramienta de diagnóstico muy utilizada en medicina veterinaria en México, es una prueba que sirve para confirmar la epilepsia y provee evidencia acerca de la naturaleza parcial o generalizada de las convulsiones (Knowles 1998). En humanos, el EEG interictal obtenido utilizando procedimientos de activación como la estimulación fótica, la hiperventilación, el sueño y la privación del sueño aumentan las posibilidades diagnósticas del procedimiento (Novotny 1998). Desafortunadamente, en animales, la falta de cooperación, el dolor, la ansiedad y/o el comportamiento agresivo pueden dificultar el registro EEG por lo que la contención química es necesaria (Bergamasco *et al* 2003). Para este estudio se utilizó la anestesia con pentobarbital (Klemm y Mayo 1966; Klemm 1968) en primera instancia, sin embargo después se prefirió la utilización de propofol ya que proporciona una alternativa más segura (Short y Bufalari 1999). Aunque el propofol ha sido utilizado en modelos animales como tratamiento para *status epilepticus* refractario (Holtkamp *et al* 2001) y en la práctica clínica para el tratamiento de *status epilepticus* (Rossetti *et al* 2004; Kalvianen *et al* 2005; Minicucci *et al* 2006), se ha visto que mantener un patrón de supresión de paroxismos (burst supresión) en el EEG en pacientes con *status epilepticus* refractario es difícil con propofol y que se requieren dosis altas (Parviainen *et al* 2006). Además, en humanos, el propofol parece tener propiedades anti- y pro-convulsivas (Short y Bufalari 1999). Estos reportes contradictorios pueden indicar que el propofol podría enmascarar algunas características del EEG por sus propiedades antiepilépticas (Lowson *et al* 1990), sin embargo, algunas anormalidades EEG como las espigas focales pueden ser registradas en pacientes bajo anestesia general (Klemm 1989). En este estudio, se escogió el propofol porque a diferencia de los barbitúricos, no incrementa el umbral convulsivo (Short y Bufalari 1999) e impide que haya una disminución marcada del registro de la actividad cerebral, además de que no ha sido asociado a artefactos que semejen actividad paroxística (Srenk y Jaggy 1996; Jaggy y Bernardini 1998). Además, el propofol ha sido utilizado para inducir “sueño al momento” y para aumentar la actividad de espiga en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial (Leitjen *et al* 2001) y se ha informado que se han encontrado espigas provocadas por actividad espontánea o por estimulación cortical en craniotomías en niños bajo anestesia con propofol (Samra *et al*

1995). Por lo anterior, era de cierta forma predecible que al igual que en informes previos existiera mayor prevalencia de ritmos delta y theta (Bergamasco *et al* 2003).

Aunque los registros electroencefalográficos de larga duración pueden incrementar la posibilidad de encontrar anomalías (Novotny 1998; Pellegrino 2003), existen informes que indican que EEG con duración de entre 15 a 30 minutos son suficientes para detectar descargas paroxísticas interictales en perros epilépticos (Holliday y Williams 1998). A la fecha no existen reportes previos que hayan utilizado estimulación fónica como un método de activación en perros con EI. El propósito de utilizarla en este ensayo fue para tratar de mejorar las probabilidades diagnósticas del EEG además de acortar el tiempo de anestesia (15 a 20 minutos) haciendo el procedimiento más seguro.

A pesar de que el tamaño de la muestra fue pequeño (n=15), todos los pacientes sufrían de EI no controlada por lo que es posible que mostraran un efecto directo de los implantes de hilo de oro. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los registros EEG ni en la potencia relativa ni en la coherencia interhemisférica en las diferentes frecuencias. Ensayos posteriores llevados a cabo con vigilancia continua podrían revelar algo diferente y podrían explicar mejor las correlaciones entre el EEG y la acupuntura.

Se encontraron descargas paroxísticas interictales en forma de espigas en seis pacientes (40% de la muestra de estudio), y se consideraron como confirmación de epilepsia. De estos seis pacientes, solo cuatro mostraron una clara reducción en el número de espigas encontradas en el segundo registro EEG. Estos seis pacientes mostraron una reducción del 18.2% en la frecuencia de convulsiones y un 23.2% de reducción en la severidad de las mismas. Estos valores no son de considerar porque un paciente presentó aumento en el número de convulsiones y en otro la severidad de las convulsiones aumentó.

No se midieron las concentraciones séricas de los fármacos antiepilépticos en los perros que bajo tratamiento farmacológico ya que aún si los rangos terapéuticos se encontraban en los límites recomendados (v.g. 15-45 µg/ml para el fenobarbital) no era el propósito del estudio alterar la medicación antiepiléptica de modo que se mantuvieran las mismas condiciones antes y después del tratamiento con acupuntura. Es importante considerar también que los rangos terapéuticos publicados se calculan por estadística poblacional, es decir que habrá pacientes fuera de los rangos terapéuticos además de que

el nivel terapéutico necesario de los anticonvulsivos varía con cada individuo (Chandler 2006).

Seis pacientes se encontraban en medicación antes del periodo de estudio y aún presentaban crisis incontrolables. La medicación antiepiléptica no fue retirada debido a que no se tenía la certeza de que la acupuntura pudiera proveer eficacia anticonvulsiva. Además, la discontinuación de la terapia farmacológica podría inducir convulsiones (Thomas 2000) por lo que esto no se consideró ético. Podría discutirse que la medicación antiepiléptica podría alterar los registros EEG, pero de acuerdo con Pellegrino (Pellegrino 2003), no existe medicación antiepiléptica capaz de suprimir las espigas interictales que son un elemento clave para el diagnóstico de EI. La mayoría de los fármacos antiepilépticos actúan impidiendo o atenuando los mecanismos de sincronización neuronal (Pellegrino 2003), así que aún en pacientes que recibían medicación antiepiléptica, la posibilidad de encontrar espigas era fuerte. De hecho, de los seis pacientes en los que se encontraron espigas interictales, cuatro recibían medicación antiepiléptica.

Existe evidencia encontrada en cuanto a la eficacia de la acupuntura en el control de la epilepsia en humanos (Lee *et al* 2007). Algunos estudios indican que falta evidencia de que la acupuntura brinde un beneficio en el control de las convulsiones (Stavem *et al* 2000; Check y Wong 2006). Sin embargo, otros estudios describen que diferentes modalidades de acupuntura como uso de agujas simples y electroacupuntura (Yongxia 2006), e implante de balines de oro (Klide 1987; van Niekkerk 1988; Durkes 1992) tienen eficacia para el tratamiento de este padecimiento.

Estudios utilizando resonancia magnética funcional se ha visto que ciertos puntos de acupuntura activan áreas en la corteza cerebral (Cho *et al* 1988). Se ha propuesto que la electroacupuntura regula la expresión de proteínas c-fos después de las convulsiones (Wang y Cheng 1994) y la biosíntesis de preproencefalina de mRNA en el hipocampo durante las convulsiones (Wang *et al* 1994). También se ha postulado que la estimulación con electroacupuntura puede relacionarse al incremento extracelular de aminoácidos inhibitorios como taurina, glicina y GABA en el hipocampo (Liu 1995; Shu 2004) y actúa sinérgicamente con antagonistas de receptores no-NMDA (Liu 1997) como los kainato que a su vez participan en la transmisión glutaminérgica en células granulares del hipocampo en animales con epilepsia crónica y se encargan de cerca de la mitad de la excitación no mediada por receptores NMDA en estas células (Epsztein *et al* 2005). Los receptores no-NMDA han sido implicados en la fisiopatología de la

epilepsia ya que los antagonistas de receptores glutaminérgicos tipo no-NMDA potencian la actividad anticonvulsiva de los fármacos anticonvulsivos convencionales (Czuczwar 2000). También se ha propuesto que la electroestimulación de puntos de acupuntura podrían inhibir las convulsiones disminuyendo la transcripción de sintetasa neuronal de de óxido nítrico (Huang 1999; Yang 2000), que incrementa en ratas con epilepsia inducida experimentalmente (Yang 2000) y que se ha sugerido que actúa como mediador en las interacciones entre GABA y glutamato (Rajasekaran *et al* 2003). También se ha propuesto que la electroacupuntura actúa estimulando el tracto solitario vía estimulación del nervio vago (Cakmak 2006). Otro efecto anticonvulsivo de la acupuntura parece ser debido a las comunicaciones neuronales somatoviscerales (Shu 2004). Shu demostró que la estimulación de puntos de acupuntura auriculares disminuía la epilepsia inducida experimentalmente en ratas, y este efecto desaparecía si se seccionaba el gran nervio auricular antes de la estimulación.

Otras modalidades de acupuntura como la implantación de materiales en puntos de acupuntura han sido usada para tratamiento de diversos padecimientos. Se ha utilizado la implantación de catgut en puntos de acupuntura de manera exitosa para el tratamiento de condiciones como colitis ulcerativa (Li *et al* 2006), síndrome premenstrual (Liu y Han 2006), obesidad (Chen *et al* 2007), depresión (Xu *et al* 2007; Zhuang *et al* 2007), y Zhuang (Zhuang y Zhang 2006) encontró una diferencia significativa entre los grupos de control y tratamiento utilizando esta técnica para el tratamiento de epilepsia generalizada paroxística (Zhuang y Zhang 2006).

En animales, los implantes de oro se han utilizado para tratamiento del dolor especialmente en displasia de cadera en perros (Durkes 1992; Jaeger *et al* 2006; Jaeger *et al* 2007). Aunque algunos estudios indican que no hay diferencia estadística entre los grupos tratados y los grupos control utilizando este procedimiento (Hjelm-Bjorkman *et al* 2001), Jaeger *et al* (Jaeger *et al* 2006; Jaeger *et al* 2007) encontró que los implantes de balines de oro aumentaron la movilidad y redujeron los signos de dolor (Jaeger *et al* 2006) aún dos años después de realizado el procedimiento. A pesar de esto, el mecanismo de acción de la implantación de materiales en punto de acupuntura no es claro.

Idealmente, el propósito del tratamiento de EI es restaurar una vida normal para el paciente y su familia con los mínimos efectos adversos (Knowles 1998; Pellegrino 2003). En la EI puede no ser posible eliminar las convulsiones en su totalidad con el uso de fármacos (Podell 1996; Bollinger-Schmitz y Kline 2000; Thomas 2000; Bagley

2005) pero se acepta cierto grado de éxito si la frecuencia de las convulsiones, y la severidad y duración de las mismas son reducidas al punto en que son aceptables para el propietario (Bollinger-Schmitz y Kline 2000; Thomas 2000). Sin embargo, aún con un tratamiento farmacológico adecuado, se ha estimado que aproximadamente el 30% de los perros con EI mueren eventualmente ya sea por convulsiones recurrentes o por eutanasia (Bollinger-Schmitz y Kline 2000). Es en este contexto que los resultados de este estudio pueden resultar de valor y reforzar la afirmación hecha por Thomas (13) de que “el papel de las terapias alternativas no debe ser pasado por alto.”

Según Platt *et al* (2006), en las evaluaciones de nuevos fármacos en epilepsia humano, son tan pocos los sujetos que quedan libres de convulsiones cuando se añade un fármaco nuevo, que el control completo de las convulsiones es rara vez un parámetro de evaluación útil (Platt *et al* 2006). Los métodos tradicionales para evaluar la eficacia de fármacos antiepilépticos incluyen el porcentaje de reducción de convulsiones en comparación al periodo de base, el porcentaje de pacientes que dejan de convulsionar y la proporción de sujetos que experimentan una reducción en la frecuencia de convulsiones (Platt *et al* 2006). Muchos autores consideran que una sola convulsión cada 6 a 8 semanas es una respuesta positiva aceptable (Knowles 1998). Por ejemplo: Knowles (1998) y Platt *et al* (2006) consideran que el control de las convulsiones se logra si hay un aumento del 100% en la duración del periodo interictal y un 50% de reducción en la frecuencia de convulsiones sin efectos adversos de los fármacos. En este estudio se observó un efecto benéfico en 9 de los 15 perros (60%) que presentaron al menos un 50% de reducción en el número de convulsiones durante las 15 semanas que siguieron al tratamiento.

En resumen, aparentemente el implante de hilo de oro en puntos de acupuntura no modifica las variables básicas del EEG canino; sin embargo, este procedimiento aporta suficientes beneficios sin efectos adversos por lo que podría incorporarse a los protocolos de tratamiento y control de EI en perros.

## CONCLUSIONES

La EI es un padecimiento al que el clínico de pequeñas especies seguramente se enfrentará y cuyo diagnóstico, tratamiento y manejo en general pueden representar retos importantes. Es esencial entonces, que se encuentre bien informado acerca de la manera de llegar a un diagnóstico y de las opciones terapéuticas disponibles, considerando sus ventajas y efectos adversos, así como sus limitaciones. Por ejemplo se considera éxito en el tratamiento y manejo de la EI cuando se logra una reducción de al menos el 50% de la frecuencia de las convulsiones. Sin embargo, es poco lo que se ha cuantificado la intensidad de la fase ictal, punto clave para mejorar la calidad de vida de un paciente. En contraste con lo que sucede en el tratamiento farmacológico de la epilepsia en el hombre, las opciones farmacológicas para la EI en perros son muy reducidas; solo 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, por mencionar algunas), podría modificar esta circunstancia y contribuir a mejorar el pronóstico de la EI. También 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 la EI en perros tienen efectos adversos e interacciones farmacológicas negativas bien definidas, lo que obliga al clínico a elegir entre dos males. Finalmente, la intención de este ensayo es la de proporcionar una visión integral de esta patología y darle a las opciones terapéuticas su justa dimensión en cuanto a eficacia y seguridad.

## IX. REFERENCIAS

- Bagley R. Fundamentals of Veterinary Clinical Neurology. Iowa: Blackwell Publishing, 2005: 363-376.
- 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.
- Bergamasco L, Accantino A, Priano L, Neiger-Aeschbacher G, Cizinauskas S, Jaggy A. Quantitative electroencephalographic findings in beagles anaesthetized with propofol. Vet J 2003; 166: 58-66.
- Bollinger-Schmitz K, Kline K. An overview of canine idiopathic epilepsy for the small animal practitioner. Iowa State Univers Vet 2000; 62: 23-29.
- Boothe DM: Anticonvulsant therapy in small animals. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1998; 28:411.
- Cakmak YO. Epilepsy, electroacupuncture and the nucleus of the solitary tract. Acupunct Med 2006; 24: 164-168.
- Center S. Seizures in the dog and cat. Kal Kan Forum 1986; 5: 11-18.
- Chandler K. Canine epilepsy: What can we learn from human seizure disorders? Vet J 2006; 172: 207-217.
- 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.
- Chen F, Wu S, Zhang Y. Effect of acupoint embedding on TNF-alpha and insulin resistance in simple obesity patients. Zhen Ci Yan Jiu 2007; 32: 49-52.
- Chen J, Naylor D, Wasterlain C. Advances in pathophysiology of *status epilepticus*. Acta Neurol Scand Suppl 2007; 186: 7-15.
- Cheuk DK, Wong V. Acupuncture for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; 19; CD005062
- Z, Chung S, Jones J, Park JB, Park HJ, Lee HJ, Wong EK, Min BI. New findings of the correlation between acupoints and corresponding brain cortices using functional MRI. Proc Natur Acad Sci 1998; 95: 2670-2673.
- Czuczwar SJ. Glutamate receptor antagonists as potential antiepileptic drugs. Neurol Neurochi Polska 2000; 34 (Suppl 8): 41-46.
- Dodman N, Miczek K, Knowles K, Thalhammer J, Shuster L. Phenobarbital-responsive episodic dyscontrol (rage) in dogs. J Am Vet Med Assoc 1992, 201(10): 1580-1583.

Dodman N, Bronson R, Gliatto J. Tail chasing in a Bull Terrier. *J Am Vet Med Assoc* 1993; 202: 758-760.

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.

Dowling P. Update on therapy on canine epilepsy. *Can Vet J* 1999, 40:595-598.

Durkes TE. Gold bead implants. *Probl Vet Med* 1992; 4: 207-211.

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

Epsztein J, Represa A, Jorquera I, Ben-Ari Y, Crepel V. Recurrent Mossy Fibers establish aberrant kainate receptor-operated synapses on granule cells from epileptic rats. *J Neurosci* 2005; 25: 8229-8239.

Gerard V, Conrack C. Identifying the cause of an early onset of seizures in puppies with epileptic parents. *Vet Med* 1991; 86(11): 1060-1061.

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.

Heynold Y, Faissler D, Steffer F, Jaggy A. Clinical, epidemiological, and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 labrador retrievers: a long term study. *J of Small Animal Pract* 1997; 38: 7-14.

Hjelm-Bjorkman A, Raekallio M, Kuusela E, Saarto E, Markkola A, Tulamo RM. Double-blinded evaluation of implants of gold wire at acupuncture points in the dog as a treatment for osteoarthritis induced by hip dysplasia. *Vet Rec* 2001; 149: 452-456.

Holland C. Successful long term treatment of a dog with psychomotor seizures using carbamazepine. *Austr Vet J* 1988; 65: 389-392.

Holliday J, Cunningham y Gutnick M. Comparative clinical and electroencephalographic studies of canine epilepsy. *Epilepsia* 1970; 11: 281-292.

Holliday T, Williams C. Interictal paroxysmal discharges in the electroencephalograms of epileptic dogs. *Clin Tech Small Anim Pract* 1998, 13: 132-143.

Holtkamp M, Tong X, Walker MC. 2001 Propofol in subanesthetic doses terminates status epilepticus in a rodent model. *Ann Neurol* 2001; 49: 260-263.

Huang ZN. Effect of electroacupuncture and 7-NI on penicillin-induced epilepsy and their relation with intrahippocampal NO changes. *Sheng Li Xue Bao* 1999; 51: 508-514.

Jaeger GT, Larsen S, Soli N, Moe L. Double-blind, placebo controlled trial of the pain-relieving effects of the implantation of gold beads into dogs with hip dysplasia. *Vet Rec* 2006; 158: 722-726.

Jaeger GT, Larsen S, Soli N, Moe L. Two years follow-up study of the pain relieving effect of gold bead implantation in dogs with hip-joint arthritis. *Acta Vet Scand* 2007; 49: 9.

Jaggy A, Bernardini. Idiopathic epilepsy in 125 dogs: a long-term study. Clinical and electroencephalographic findings. *J Small Anim Pract* 1998; 39: 23-29.

Janssens LA. Ear acupuncture for treatment of epilepsy in the dog. *Prog Vet Neurol*, 1989; 1: 89-94.

Kalvianen R, Eriksson K, Parviainen I. Refractory generalized convulsive status epilepticus: a guide to treatment. *CNS Drugs* 2005; 19: 759-768.

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

Klemm WR, Mallo GL. 1966 Clinical electroencephalography in anesthetized small animals. *J Am Vet Med Assoc* 1966; 148: 1038-1042.

Klemm WR. Electroencephalograms of anesthetized dogs and cats with neurological diseases. *Am J Vet Res* 1968;29: 337-351.

Klemm WR. 1989 Electroencephalography in the diagnosis of epilepsy. *Probl Vet Med* 1989; 1: 535-557.

Leitjen F, Teunissen N, Wieneke G, Knape J, Schobeen F, Van Huffelen A. 2001 Activation of interictal spiking in mesiotemporal lobe epilepsy by propofol-induced sleep. *J Clin Neurophys* 2001;18: 291-298.

Klide Am. Acupuncture therapy for the treatment of intractable, idiopathic epilepsy in five dogs. *Acupunct Electrother Res* 1987; 12: 71-74.

Knowles K. Idiopathic epilepsy. *Clin Tech Small Anim Pract* 1998; 13: 144-151.

Le Couteur RA. Seizures and Epilepsy. In: Wheeler SJ, editors. *Manual of Small Animal Neurology*. 2<sup>nd</sup> ed. Britain: British Small Animal Veterinary Association Publishing, 1995: 95-111.

- Lee H, Park H J, Park J, Kim MJ, Hong M, Yang., Cho S, Lee H. Acupuncture application for neurological disorders. *Neurological Research* 2007; 29 (Suppl 1): S49-54.
- Li HJ, Li GP, Li HY. Clinical observation on acupoint catgut embedding therapy for treatment of ulcerative colitis. *Zhongguo Zhen Jiu* 2006; 26: 261-263.
- 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
- Liu J. Changes of amino acids release in rat's hippocampus during kainic acid induced epilepsy and acupuncture. *Zhen Ci Yan Jiu* 1995; 20: 50-54.
- Liu J. Hippocampal non-NMDA and GABA-A receptors in benzylpenicillin-induced epilepsy and electro-acupuncture antiepilepsy. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 1997; 18: 189-191.
- Liu XY, Han N. Observation on therapeutic effect of a acupoint catgut embedding therapy on premenstrual syndrome. *Zhongguo Zhen Jiu* 2006; 26: 265-266.
- Lohi H, Young E, Fitzmaurice S, Rusbridge C, Chan E, Vervoort M *et al.* Expanded repeat in canine epilepsy 2005; 307: 81.
- López-Hernández E, Bravo J, Solís H. Epilepsia y antiepilépticos de primera y segunda generación. Aspectos básicos útiles en la práctica clínica. *Rev Fac Med UNAM* 2005, 48: 201-209.
- Lord L, Podell M,. Owner perception of the care of long-term Phenobarbital-treated epileptic dogs. *J Small An Pract*, 1999; 40: 11-15.
- Lorenz MD. Neurologic history and examination. In: Lorenz MD, Kornegay J. *Handbook of Veterinary Neurology*. 4 ed. USA: WB Saunders, 2004: 3-38.
- Loscher W. Plasma levels of valproic acid and its metabolites during continued treatment in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 1981; 4:111-119
- Lowson S, Genti JP, Goodchild C S. Anticonvulsant properties of propofol and thiopentone: comparison using two tests in laboratory mice. *British J Anaest* 1990; 64: 59-63.
- March PA. Seizures: Classification, etiologies, and pathophysiology. *CI Tech Small An* 1998; 13:119-131.
- Minicucci F, Muscas G, Perucca E, Capovilla G, Vigevano F, Tinuper P. 2006 Treatment of status epilepticus in adults: guidelines of the Italian League against Epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47 Suppl 5: 9-15.

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 metabolism. *J Vet Med Sci* 2005; 67: 1119-1126.

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.

Novotny E. The Role of Clinical Neurophysiology in the Management of Epilepsy. *J Clin Neurophys* 1998;15: 96-108.

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(9): 1298-1301.

Palma E, Spinelli G, Torchia G, Martinez-Torres A, Ragozzino D, Miledi R, Eusebi F. Abnormal GABAA receptors from the human epileptic hippocampal subiculum microtransplanted to *Xenopus* oocytes. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102: 2514-2518.

Palma E, Amici M, Sobrero F, Spinelli G, Di Angelantonio S, Ragozzino D *et al.* Anomalous levels of Cl<sup>-</sup> transporters in the hippocampal subiculum from temporal lobe epilepsy patients make GABA excitatory. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103: 8465-8468.

Palmer AC. Pathological changes in the brain associated with fits in dogs. *Vet Rec* 1972; 90: 167-172.

Parent J. Clinical management of canine seizures. *Vet Clin N Am: Small Animal Practice* 1988; 18: 605-622.

Parviainen I, Uusaro A, Kalviainen R, Mervaala E, Ruokonen E. Propofol in the treatment of refractory status epilepticus. *Intens Care Med* 2006; 32: 1075-1079.

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.

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

- Pellegrino F. Epilepsia y síndromes epilépticos. In: Pellegrino F, Suraniti A, Garibaldi L, editores. El Libro de Neurología para la Práctica Clínica. Argentina: Intermédica, 2003: 255-280.
- Pellegrino F. Electroencefalografía clínica en pequeños animales. In: Pellegrino F, Suraniti A, Garibaldi L, editores. El Libro de Neurología para la Práctica Clínica. Argentina: Intermédica, 2003: 571-600.
- Platt S. Anticonvulsant use for epileptics. In: Proceedings of the 30<sup>th</sup> World Congress of The World Small Animal Veterinary Association; 2005 may 11-14; Mexico City, Mexico (DF), 2005: 845-849.
- Platt S, Adams V, Garosi LS, Abramson CJ, Penderis J, De Stefani A, Matlasek L. Treatment with gabapentin of 11 dogs with refractory idiopathic epilepsy. Vet Rec 2006; 159: 881-884
- Podell M, Fenner WR. Bromide therapy in refractory canine idiopathic epilepsy. J Vet Intern Med 1993; 7: 318-327.
- Podell M, Fenner WR, Powers JD. Seizure classification in dogs from a nonreferral-based population. J Am Vet Med Assoc 1995; 206: 1721-1728.
- Podell M. Seizures in dogs, Vet Clin North Am Small Anim Pract 1996; 4: 779-809.
- 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.
- Podell M. Antiepileptic drug therapy. Clin Tech Small Anim Pract 1998,13:185-192.
- Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, Hall W, LaMantia A, McNamara J et al. Neuroscience. 3<sup>rd</sup> ed. Massachusetts: Sinauer Associates Inc., 2004: 600-601.
- Rajasekaran K, Jayakumar R, Venkatachalam K. Increased neuronal nitric oxide synthase (nNOS) activity triggers picrotoxin-induced seizures in rats and evidence for participation of nNOS mechanism in the action of antiepileptic drugs. Brain Res 2003; 979: 85-97.
- Rossetti A, Reidhart M, Schaller M, Despland P, Boguslavsky J. Propofol treatment of refractory status epilepticus: a study of 31 episodes. Epilepsia 2004; 45: 757-763.
- Ruelhman D, Podell M, March P. Treatment of partial seizures and seizure-like activity with felbamate in six dogs. J Small Anim Pract 2001; 42: 403-408.

Samra SK, Sneyd JR, Ross DA, Henry TR. 1995 Effects of propofol sedation on seizures and intracranially recorded epileptiform activity in patients with partial epilepsy. *Anesthes* 1995; 82: 843-851.

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.

Schwartz-Porsche D. Seizures. In: Ed: K.G. Braund. *Clinical syndrome in veterinary neurology*. 2<sup>nd</sup> ed. USA, Mosby Year Book 1994: 234-251.

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.

Shell LG. Understanding the fundamentals of seizures. *Vet Med* 1993; 88: 622-628.

Short C, Bufalari A. Propofol anaesthesia. *Vet Clin N Am* 1999; 29: 747-777.

Shu J. The effects of ear-point stimulation on the contents of somatostatin and amino acid neurotransmitters in brain of rat with experimental seizure. *Acupunct Electrother Res* 2004; 29: 43-51.

Solis 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. In: Otero-Siliceo E, editor. *Epilepsia Experimental*. México (DF): Academia Mexicana de Neurología, 1991: 211-223.

Solís H, Bravo J, Galindo-Morales J, López E. Participación de la inhibición recurrente en algunos modelos de convulsiones generalizadas. In:Feria A, Martínez D, Rubio F, editors. *Epilepsia. Aspectos neurobiológicos, médicos y sociales*. México (DF): Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Departamento de Publicaciones Científicas, 1997: 66-80.

Speciale J, Dayrell-Hart B, Steinberg S. Clinical evaluation of  $\gamma$ -vinyl- $\gamma$ -aminobutyric acid for control of epilepsy in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1991; 198:995-1000.

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

Srenk P, Jaggy A. Intertictal electroencephalographic findings in family of golden retriever with idiopathic epilepsy. *J Small An Pract* 1996; 37 (7): 317-321.

Stavem K, Kloster R, Rossberg E, Larson PG, Dahl R, Kinge E, Lossius R, Nakken KO. Acupuncture in intractable epilepsy: lack of effect on health-related quality of life. *Seizure* 2000; 9: 422-426.

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.

Sumano H, Ocampo C, González M. Evaluación del efecto de la acupuntura y carbamacepina en el tratamiento de la epilepsia idiopática y las convulsiones epileptiforme causadas por distemper canino. *Vet Mex* 1987; 18: 27-31.

Trepanier LA, Van Schoik A, Schwark WS, Carrillo J. Therapeutic serum drug concentrations in epileptic dogs treated with potassium bromide alone or in combination with other anticonvulsants: 122 cases (1992-1996). *J Am Vet Med Assoc* 1998; 213: 1449-1453.

Thomas WB. Idiopathic epilepsy in dogs. *Vet Clin N Am: Small Animal Practice* 2000; 30: 183-206.

van Niekerk J. The use of acupuncture in canine epilepsy. *J S Afr Vet Assoc* 1988; 59:5.

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

Wallace M. Keeshonds: a genetic study of epilepsy and EEG readings. *J Small Anim Pract* 1975; 16: 1-10.

Wang BE, Cheng JS. C-fos expression in rat brain during seizure and electroacupuncture. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 1994; 15: 73-75.

Wang BE, Yang R, Cheng JS. Effect of electroacupuncture on the level of preproenkephalin mRNA in rat during penicillin induced epilepsy. *Acupunct Electrother Res* 1999; 19: 129-140.

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*. 2<sup>nd</sup> ed. St. Louis: Mosby Inc, 2001: 53-77.

Xie H. TCVM Approach for neurological disorders. *Proceedings of the IVAS Traditional Chinese Herbal Veterinary Medicine Course. Module 5: lung, neurology & endocrinology*. San Diego, USA, February 12-23, 2003: 87-97.

Xinnong C., 1999 *Chinese Acupuncture and Moxibustion*. Beijing, People's Republic of China, Foreign Language Press, 1999: 25.

Xu SF, Zhuang LX, Tang CZ, Yang JJ. Effects of acupuncture and embedding thread on central monoamine neurotransmitters in the depression model rat. *Zhongguo Zhen Jiu* 2007; 27: 435-437.

Yang R. Anticonvulsion effect of acupuncture might be related to the decrease of neuronal and inducible nitric oxide synthases. *Acupunct Electrother Res* 2000; 25: 137-143.

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.

Yongxia R. Acupuncture treatment of Jacksonian epilepsy—a report of 98 cases. *J Trad Chin Med* 2006; 26: 177-178.

Zhuang LX, Zhang J, Li YZ. Clinical observation of catgut implantation at acupoint for treatment of general paroxysmal epilepsy. *Zhongguo Zhen Jiu* 2006; 26: 611-613.

Zhuang LX, Xu SF, Chun-Zhi T. Effects of different intervention methods on behavior changes in depression rats. *Zhen Ci Yan Jiu* 2007; 32: 93-97.

## CUADROS Y FIGURAS

**Cuadro 1. Clasificación de las convulsiones según su apariencia clínica en canideos modificado de March (1998), Bollinger-Schmitz y Kline (2000) y Pellegrino (2003).**

Clasificación de convulsiones	
I.	Convulsiones generalizadas:
A.	Convulsivas (manifestaciones bilaterales motoras con o sin pérdida de la consciencia; convulsiones tipo “Gran mal”) <ol style="list-style-type: none"><li>1. Tónico-clónicas - más comunes</li><li>2. Tónicas</li><li>3. Clónicas</li><li>4. Mioclónicas – raras, sacudidas involuntarias de músculos</li></ol>
B.	No convulsivas (usualmente sin componente motor; consciencia afectada; convulsiones de “Petit mal” o de ausencia (típicas del ser humano)) <ul style="list-style-type: none"><li>- Raras o rara vez reconocidas, periodos breves de pérdida de consciencia. Los animales pueden parecer “mirando al vacío” .</li><li>- Atónicas (caídas o <i>drop attacks</i>)</li></ul>
II:	Convulsiones parciales:
A.	Parcial simple: <ul style="list-style-type: none"><li>- frecuentemente se presentan signos focales unilaterales sin pérdida de la consciencia.</li><li>- signos motores comunes, los movimientos involuntarios se observan generalmente en un lado del cuerpo (tics en bigotes, orejas, ojos)</li><li>- signos autonómicos (vómito, piloerección, dilatación pupilar, taquipnea, borborismos, incontinencia, etc.)</li><li>- signos psíquicos: trastornos de comportamiento (agresividad)</li><li>- Puede presentarse aura.</li></ul>
B.	Parciales complejas o psicomotoras: <ul style="list-style-type: none"><li>- Usualmente hay signos psíquicos con comportamientos (ceguera aparente, fijación de la vista en el espacio, depravaciones del apetito, agresividad, actitudes obsesivas, inquietud, taquipnea, miedo, inapetencia o apetito voraz, temblores, andar en círculos, incoordinación motora, chasquidos mandibulares, vocalización, aullidos, carreras descontroladas, lamido) y estereotipias anormales</li><li>- Generalmente hay consciencia afectada</li><li>- Automatismos (vómitos, diarreas) ictales o posictales</li><li>- Tienen origen temporal o frontotemporal y las descargas epileptogénicas son frecuentemente bilaterales (March 1998)</li></ul>
C.	Convulsiones parciales con generalización secundaria (puede ocurrir con convulsiones parciales simples o complejas) <ul style="list-style-type: none"><li>- Comunes</li></ul>

**Cuadro 2. Causas comunes de convulsiones en perros (Pellegrino 2003) y predisposición racial (Bollinger-Schmitz y Kline 2000)**

<b>CAUSAS INTRACRANEANAS</b>		
		<b>Edad de aparición de la primera crisis</b>
<b>EI</b>	Pastor Alemán, San Bernardo, Setter Irlandés, Cobrador Dorado, Keeshond, Cobrador de Labrador, Husky Siberiano, Cocker Spaniel, Beagle, Poodle Standard y Miniatura, Fox Terrier Pelo de Alambre Border Collie	1-5 años
<b>Condiciones idiopáticas</b>	- Síndrome del Springer Spaniel "frenético": Springer Spaniel, Cobrador Dorado	3 meses a 3 años
<b>Epilepsia sintomática</b>	Desórdenes hereditarios o congénitos -Hidrocefalia: Chihuahua, Boston Terrier, Maltés, Yorkshire Terrier, Chow Chow, Pomeranian, Poodle Toy -Lisencefalia: Lhasa Apso, Fox Terrier pelo de alambre, Setter Irlandés -Porencefalia -Enfermedades metabólicas de almacenamiento (enfermedades lisosómicas de almacenamiento): Beagle, Basset Hound, Poodle, Setter Inglés, Chihuahua, Spaniels, Pointer Alemán de pelo corto	< 1 año
	Neoplasia primaria - Meningiomas: Razas dolicocefálicas - Tumores de células de la glia: Razas braquicefálicas	≥ 5 años > 5 años
	Neoplasia secundaria (tumores cerebrales metastáticos)	> 5 años
	Parásitos: migraciones aberrantes de <i>Cuterebra</i> o	Cualquier edad

	<i>Dirofilaria</i>	
	<p>Inflamatoria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Moquillo</li> <li>-Rabia</li> <li>-Encefalitis Fungal: principalmente razas gigantes</li> <li>-Encefalitis por protozoários</li> <li>-Encefalitis bacteriana</li> <li>-Meningoencefalitis por rickettsias</li> <li>-Toxoplasmosis</li> <li>- Meningoencefalitis granulo matosa: cualquier raza, pero especialmente Poodles y Terriers</li> <li>-Encefalitis del Pug</li> </ul>	<p>Cualquier edad, pero generalmente &lt; 1 año</p> <p>&gt; 1 año</p> <p>Cualquier edad</p> <p>1-8 años</p> <p>1-7 años</p>
	Traumatismo craneoencefálico	Cualquier edad
	-Vasculopatías (isquemia)	Cualquier edad, > 5 años
	-Malformaciones arteriovenosas	Perros jóvenes
	Deficiencias nutricionales (tiamina)	Cualquier edad
<b>Epilepsia criptogénica</b>		Cualquier edad (sobre todo < 1 año y > 5 años)
<b>CAUSAS EXTRACRANEANAS</b>		
		<b>Edad de aparición de la primera crisis</b>

<b>Síndromes especiales</b>	<b>Metabólicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipoglucemia (dietética): Razas Toy &lt; 1 año</li> <li>- Hipoglucemia (insulinoma) &gt; 5 años</li> <li>- Hipocalcemia Cualquier edad, &gt; 1 año</li> <li>- Encefalopatía hepática</li> <li>- Anastomosis portocava congénita &gt;5 años</li> <li>(Yorkshire Terrier, Schnauzer &lt; 1 año</li> <li>Miniatura, Lhasa Apso, Shih Tzu,</li> <li>Cobradores, Setter Irlandés,</li> <li>Wolfhound)</li> <li>- Hiperlipoproteinemia</li> <li>- Crisis urémicas &gt;1 año</li> <li>- Hipoxia Cualquier edad</li> <li>- Eritrocitosis</li> <li>- Hiperlipidemia: Schnauzer Miniatura 2-7 años</li> </ul>
	<b>Tóxicas</b>	Cualquier edad
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Plomo, organofosforados, etilenglicol,</li> <li>organoclorados, carbamatos, estricnina,</li> <li>metaldehído, etc.</li> </ul>	

**Cuadro 3. Pruebas de diagnóstico necesarias (esenciales y opcionales).**

<b>Pruebas de laboratorio esenciales</b>	Hemograma, bioquímica sanguínea con determinación de glucosa, urea, creatinina, ALT, colesterol, FA, CK	
		<b>Indicación</b>
<b>Pruebas diagnóstico adicionales</b>	Determinación de ácidos biliares	Encefalopatía hepática
	Det. de amoniaco en sangre	Encefalopatía hepática
	Determinación de plomo en sangre	Intoxicación con plomo
	Relación insulina/glucosa sanguínea	Insulinoma
	Título de toxoplasmosis	CK (elevación considerable y eosinofilia)
	Niveles de hormonas tiroideas	Hipotiroidismo
	Análisis de líquido cefalorraquídeo	Información inespecífica

**Cuadro 4. Eventos paroxísticos no epilépticos que pueden ser erróneamente calificados como convulsiones (modificado de Knowles (1998), Thomas (2000) Y Bagley (2005))**

Evento paroxístico	Características
Síncope	<p>Pérdida completa o parcial de consciencia</p> <p>Asociado a ejercicio o excitación</p> <p>Sin actividad motora violenta</p> <p>Corta duración y rápida recuperación</p> <p>Ausencia de signos posictales</p> <p>Presencia de enfermedad cardiaca o respiratoria subyacente (arritmias cardiacas)</p> <p>Inducido por cambios de postura o de ejercicio</p>
Narcolepsia o catalepsia	<p>Parálisis flácida y pérdida de consciencia</p> <p>Desencadenada por excitación, alimentación o juego</p> <p>Ausencia de signos posictales o autonómicos</p> <p>Los ataques son reversibles con estimulación externa</p> <p>Razas predispuestas: Doberman pinscher, Cobrador de Labrador, Poodle miniatura, Dachshund, Beagle, San Bernardo.</p>
Miastenia gravis	<p>Tremor, debilidad, rigidez</p> <p>Precipitado por ejercicio</p> <p>Consciencia normal</p> <p>Ausencia de signos posictales</p> <p>Con frecuencia de aparición gradual y recuperación gradual</p> <p>Consciencia normal</p>
Disfunción vestibular	<p>Signos con duración prolongada (días)</p> <p>Nistagmo, ataxia, giro de cabeza</p> <p>Consciencia normal</p> <p>Ausencia de signos posictales</p>
Movimientos normales o anormales durante el sueño	<p>Vocalización, movimientos de carrera, "twitching"</p> <p>Pueden interrumpirse al despertar al animal</p> <p>Ausencia de signos posictales</p>
Desórdenes de comportamiento	<p>Patrones estereotípicos de comportamiento anormal</p> <p>Duración prolongada (horas o días)</p> <p>Generalmente pueden interrumpirse</p> <p>Consciencia normal</p>

	Ausencia de signos posictales o autonómicos
Dolor (ej.:enfermedad de disco cervical)	Quejidos, tremor o rigidez muscular Puede asociarse al movimiento Consciencia normal
Calambre del “Scotty”	Específico de raza Inducido por estrés o ejercicio Ausencia de signos posictales Se ha observado un síndrome similar en Dálmatas y Terrier Norwich
Mioclono de moquillo canino	Movimientos anormales continuos Sin alteraciones de la consciencia (en enfermedad inactiva) Ausencia de signos posictales o autonómicos
Mioclono Reflejo	Caracterizado por rigidez extensora episódica, evocada por estímulos Más común en Cobrador de Labrador Desorden congénito, afecta animales jóvenes (semanas a meses de edad)
Desórdenes con temblores	Signos de duración prolongada Generalmente sin alteraciones en la conciencia Ausencia de signos posictales Frecuentemente exacerbado por ejercicio o excitación Cesa durante el sueño
Caída episódica del Cavaler King Charles	Se observa con más frecuencia en animales del Reino Unido Precipitado por ejercicio Perros de 3 a 4 meses de edad
Miotonía	Ocurre más frecuentemente como un problema congénito Puede ser adquirido por toxicidad o hiperadrenocorticismismo Puede ocurrir en razas como: Chow Chow, Staffordshire Terrier, Gran Danés, Rhodesian Ridgeback
Disquinesias	Impedimento del movimiento voluntario dando como resultado movimientos fragmentados o incompletos

**Cuadro 5. Sitios anatómicos para el posicionamiento de electrodos según el montaje propuesto por Pellegrino (2003).**

<b>Fp1 y Fp2 (frontoparietales izquierdo y derecho)</b>	Plano transverso: canto lateral del ojo Plano sagital: en línea con los electrodos frontales
<b>F3 y F4 (Frontales izquierdo y derecho)</b>	Plano transverso: en craneal de la unión de las líneas temporales en el plano medio, formando la base de un triángulo escaleno (donde las líneas temporales pierden su curvatura) Plano sagital: 25% de distancia entre la línea media y el arco cigomático
<b>P3 y P4 (parietales izquierdo y derecho)</b>	Plano transverso: mitad de la distancia entre los electrodos frontales y los occipitales Plano sagital: en línea con los electrodos frontales
<b>O1 y O2 (occipitales izquierdo y derecho)</b>	Plano transverso: al nivel del proceso mastoideo, en la base de la parte auricular del hueso temporal Plano sagital: en línea con los electrodos frontales y parietales
<b>T3 y T4 (temporales izquierdo y derecho)</b>	Haciendo tope con el borde dorsal de la parte caudal del arco cigomático, justo craneal del comienzo de la cresta temporal. La aguja se introduce en dirección oblicua, hacia la cavidad orbitaria del lado opuesto hasta hacer tope en ventral de la fosa temporal
<b>Cz (central)</b>	En línea media, a nivel de los electrodos occipitales
<b>Oz (occipital medio)</b>	En la línea media, a nivel de los electrodos parietales
<b>Referencia</b>	Nariz

**Cuadro 6. Clasificación de fármacos antiepilépticos según su mecanismo de acción (López-Hernández *et al* 2005)**

Facilitación de GABA	Reducción de la transmisión excitatoria, modulación de la conductancia catiónica
Benzodiacepinas	Felbamato
Barbitúricos	Topiramato
Vigabatrina	Etosuximida
Tiagabina	Levetiracetam
Gabapentina	Zonisamida
Valproato	Carbamacepina
Bromuro de potasio	Fenitoína
	Valproato
	Lamotrigina
	Gabapentina?

**Cuadro 7. Lineamientos para revisión de niveles terapéuticos de fenobarbital y bromuro de potasio según Vaughan-Scott y Taylor (1999)**

<b>Fármaco</b>	<b>Tiempo al estado estable</b>	<b>Intervalos de revisión</b>	<b>Concentración sérica máxima</b>	<b>Concentraciones séricas terapéuticas</b>
Fenobarbital	15 días	15,45,90,180,360* días y después cada 6 meses	4-8 horas	20-40 µg/ml
Bromuro de potasio	150 días	30, 120 días* y después cada 6 meses	No aplica	0.7-2 mg/ml

\* Después de iniciar el tratamiento

**Cuadro 8. Uso de fármacos anticonvulsivos en perros (Vaughan-Scott y Taylor 1999; Thomas 2000)**

Fármaco	Indicación	Dosis inicial de mantenimiento (mg/kg)	Dosis de carga* (mg/kg)	Vida media	Tiempo para lograr estado estable	Concentración sérica óptima
Fenobarbital	Terapia inicial	2-4 PO c/12 horas	12-24 PO IM	37-89 horas	10 días	20-35 µg/ml
Bromuro de potasio	Terapia inicial	10-30 PO c/ 24 horas	400-600 PO dividido en 5 dosis	24-46 días	3-4 meses	2-3 mg/ml
	Junto con fenobarbital	20-40 PO c/ 24 horas	400-600 PO dividido en 5 dosis	24-46 días	3-4 meses	1-2 mg/ml
Clorazepato	Junto con fenobarbital	0.5-1 PO c/8 horas	No aplica	4-6 horas	< 24 h	150-400 ng/ml (diazepam y metabolitos)
Clorazepato		2 PO bid		5 horas		
Ácido valpróico	Junto con fenobarbital o bromuro de potasio	60 PO cada 8 horas, 10-60 PO tid	No aplica	1.5-3 horas	< 24 h	_____
Felbamato	Terapia de segunda elección	15 PO c/ 8 horas	No aplica	4.5-6.5 horas	1 día	_____
Gabapentina	Terapia de segunda elección	100-300 mg PO c/ 8 horas o 30-60 tid o qid	No aplica	3-4 horas	< 24 h	_____
Diazepam	<i>Status epilepticus</i>	Perros no medicados	No aplica	1-3 horas	< 24 h	_____

		con fenobarbital: 1 mg/kg vía rectal Perros con fenobarbital: 2 mg/kg vía rectal				
Primidona		5-10 PO bid		5-10 horas		
Carbamazepina		40 PO tid		1-2 horas		
Levetiracetam		5-25 PO bid				
Zonisamida		2-4 bid		15 horas		

\* Se usa para el control agudo de la epilepsia y se asocia a la presentación de reacciones adversas

PO = *per os*; bid = dos veces por día; tid = tres veces por día; qid = cuatro veces por día

**Cuadro 9. Efectos adversos y desventajas de los fármacos utilizados para el tratamiento de epilepsia idiopática en perros.**

<b>Fármaco</b>	<b>Efectos adversos o desventajas</b>
Fenobarbital	<p>-Letargo, transitoria (Podell 1998), sedación, ataxia, poliuria, polidipsia (Podell 1998; Vaughan-Scott y Taylor 1999; Bollinger-Schmitz y Kline 2000; Thomas 2000), aumento de peso (Podell 1998; Bollinger-Schmitz y Kline 2000) (se dice que se desarrolla tolerancia a estos efectos generalmente en 2 semanas (Bollinger-Schmitz y Kline 2000), cambios comportamentales (Podell 1998, Vaughan.Scott y Taylor 1999).</p> <p>-Ocasionalmente se presenta hiperactividad paradójica (Bollinger-Schmitz y Kline 2000).</p> <p>-Pueden aparecer reacciones idiosincráticas como anomalías hematológicas incluyendo neutropenia , anemia, trombocitopenia que pueden ser reversibles al retirar el fármaco (Podell 1998).</p> <p>-Uso prolongado: aumento moderado en fosfatasa alcalina, alanino-amino-transferasa, glutamato deshidrogenada (Bollinger-Schmitz y Kline 2000), y hepatotoxicidad (Bollinger-Schmitz y Kline 2000; Thomas 2000) que puede ser reversible si se detecta tempranamente y se retira el fármaco, sin embargo este efecto adverso puede ser irreversible y fatal (Purves <i>et al</i> 2004).</p> <p>-El diagnóstico de hepatotoxicidad no es fácil y no puede realizarse con una sola prueba. Deben realizarse pruebas de función hepática (ácidos biliares en sangre) (Boothe 1998).</p> <p>-Por su vida media prolongada (24.4 horas) niveles constantes en sangre se alcanzan hasta 10 a 15 días después de iniciada la terapia (Bollinger-Schmitz y Kline 2000).</p> <p>-Las concentraciones séricas óptimas por individuo varían entre 15 y 45 µg/ml (Bollinger-Schmitz y Kline 2000) y la biodisponibilidad es variable en individuos por lo que el tratamiento con la dosis correcta no asegura concentraciones sanguíneas adecuadas (Vaughan-Scott y Taylor 1999).</p> <p>-Concentraciones tóxicas en sangre pueden presentarse a dosis de 10 mg/kg (Bollinger-Schmitz y Kline 2000).</p> <p>-Aumenta la excreción biliar y la actividad de enzimas microsomales hepáticas por lo que puede reducir la concentración de otros fármacos metabolizados por vía hepática (enter 1986).</p> <p>-Las convulsiones parciales son relativamente refractarias a fenobarbital en pacientes humanos (Vaughan-Scott y Taylor 1999).</p> <p>-Algunos perros pueden presentar reacción idiopática de médula ósea con neutropenia, trombocitopenia y anemia (Vaughan-Scott y Taylor 1999).</p> <p>-La terapia no debe ser retirada de manera súbita porque puede causar convulsiones (Podell 1996).</p> <p>-La dosis oral tiene pobre relación a las concentraciones séricas (Podell 1996).</p>
Primidona	<p>-85% de sus efectos anticonvulsivos son debidos a su metabolito fenobarbital (Thomas 2000).</p> <p>-Es más cara y causa hepatotoxicidad más comúnmente que el fenobarbital (Shell 1993)</p>
Bromuro de potasio	<p>-Puede ocurrir bromismo (toxicosis por bromuro): cambios de personalidad (irritabilidad, búsqueda de atención, sedación (Thomas 2000), poliuria, polidipsia (Bollinger-Schmitz y Kline 2000), desorientación, pérdida de propiocepción, debilidad muscular, incoordinación y espasticidad (Dowling 1999) en miembros pélvicos, ataxia, coma (Schwartz-Porsche 1994; Podell 1996). Estos signos se resuelven usualmente dentro de la primera semana después de disminuir la dosis (Podell 1993).</p> <p>-La irritabilidad y ansiedad (o el cambio de comportamiento: sedación con depresión, agresión, búsqueda de atención, marcha sin rumbo; generalmente requieren disminución de la dosis o discontinuación de la terapia (Dowling 1999).</p> <p>-Bromuro de potasio y fenobarbital se han asociado al desarrollo de pancreatitis (Bollinger-Schmitz y Kline 2000).</p> <p>-Se le ha asociado a vómito, anorexia, constipación, y raramente a estupor, ataxia, depresión, anisocoria y dolor muscular (Yohn 1992).</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Puede haber vómito, probablemente por irritación gástrica causada por las sales de bromuro hipertónicas (Thomas 2000).</li> <li>- Lesiones pruríticas (Dowling 1999).</li> <li>-Dietas altas en cloruros pueden incrementar la eliminación de bromuro y pueden ocasionar pérdida del control de convulsiones (Podell 1998).</li> <li>-El único método preciso de medir concentraciones de bromuro es la técnica de “cloruro de oro” (Thomas 2000).</li> <li>-Requiere cerca de 4 meses para alcanzar el estado estable (Platt 2005).</li> </ul>
Fenitoína	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No ha demostrado ser un anticonvulsivo eficaz en perros por la dificultad de lograr concentraciones terapéuticas adecuadas debido a su vida media corta y pobre absorción en el tracto gastrointestinal (Platt 2005).</li> </ul>
Benzodiazepinas	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Tienen acción de duración corta por lo que necesitan administración frecuente para mantener niveles séricos adecuados.</li> <li>-Terapias a largo plazo pueden provocar tolerancia a la actividad anticonvulsiva (Thomas 2000).</li> <li>-En perros se ha observado tolerancia a diazepam, clonazepam y clorazepato (Scherkl <i>et al</i> 1985).</li> <li>-Puede desarrollarse tolerancia cruzada con uso prolongado (Thomas 2000) y esto puede impedir el uso de diazepam para tratamiento de emergencia para convulsiones (Podell 1996).</li> <li>-El clorazepato usualmente aumenta las concentraciones séricas de fenobarbital lo que puede causar efectos adversos (Boothe 1998).</li> <li>-Los niveles séricos de clorazepato tienden a descender con el tiempo por lo que se requieren incrementos subsecuentes (Boothe 1998).</li> </ul>
Ácido valpróico	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Es metabolizado rápidamente en perros (Loscher 1981).</li> <li>-Los efectos adversos potenciales incluyen alopecia, vómito y hepatotoxicidad (Podell 1996; Thomas 2000).</li> </ul>
Felbamato	<ul style="list-style-type: none"> <li>-No se han establecido rangos terapéuticos en perros por lo que el “monitoreo” terapéutico no es particularmente útil (Thomas 2000).</li> <li>-A dosis altas puede presentarse nerviosismo e hiperexcitabilidad (Podell 1996; Thomas 2000).</li> <li>-Se ha observado enfermedad hepática en algunos perros tomando felbamato en conjunción con otros fármacos hepatotóxicos como fenobarbital (Thomas 2000; Lorenz 2004).</li> <li>-Queratoconjuntivitis seca, alteraciones sanguíneas incluyendo trombocitopenia, linfopenia y leucopenia (Rulemán <i>et al</i> 2001).</li> <li>-Muy costoso (Thomas 2000).</li> </ul>
Carbamazepina	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Leucopenia transitoria (Holland 1988) .</li> </ul>
Gabapentina	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Vida media muy corta, lo que dificulta alcanzar niveles estables aún con administración tres veces al día (Platt 2005).</li> <li>-Muy costosa (Platt 2005).</li> <li>-Sedación, ataxia (Platt 2005).</li> </ul>
Zonisamida	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Sedación, ataxia, vómito, algunos perros tuvieron un incremento en la frecuencia de las convulsiones (Platt 2005).</li> </ul>

**Cuadro 10. Información de los pacientes**

Paciente	Raza	Edad (años)	Sexo	Medicación	Tipo de convulsiones
1	Cobrador de Labrador	4	M	Fenobarbital 100 mg bid	Parcial con generalización tónico-clónica secundaria
2	Dachshund	4	F	Ninguno	Tónica generalizada
3	Chihuahua	6	M	Ninguno	Tónica generalizada
4	Cobrador de Labrador	6	M	Ninguno	Tónica generalizada
5	Cocker Spaniel	6	M	Ninguno	Tónico-clónica generalizada con automatismos
6	Dachshund Miniatura	5.5	NM	Ninguno	Mioclónica y tónico-clónica generalizada
7	Cocker Spaniel	6	F	Ninguno	Tónica generalizada
8	Poodle	7	M	Ninguno	Tónico-clónica generalizada
9	Poodle	3	M	Fenobarbital 50 mg bid	Parcial con generalización tónico secundaria
10	Cocker Spaniel	2	M	Fenitoína 30 mg/semana	Tónica generalizada
11	Cocker Spaniel	6	F	Fenobarbital 25 mg sid	Tónica generalizada
12	Cocker Spaniel	4	M	Fenobarbital 75 mg bid	Tónica generalizada
13	Cocker Spaniel	5	NM	Oxycarbamezepina	Tónica generalizada
14	Poodle	10	M	Ninguno	Tónico-clónica generalizada
15	Dachshund	4	F	Fenobarbital 12.5 mg bid	Tónica generalizada

F = female, M = male, NM = neutered male, bid = twice a day

**Cuadro 11. Grado de severidad de las convulsiones**

<b>0</b>	<b>1-5</b>	<b>6-10</b>	<b>11-15</b>	<b>16-20</b>
Sin convulsiones	Convulsión única con duración <30 segundos	Convulsión única con duración entre 30 y 60 segundos	Convulsión única con duración entre 1 y 3 minutos	Convulsión tónico-clónica generalizada con duración > 3 minutos o convulsiones en racimo

**Cuadro 12. Frecuencia de convulsions y severidad de las mismas antes y después del tratamiento**

<b>Paciente</b>	<b>Frecuencia de convulsiones</b>		<b>Severidad de las convulsiones</b>	
	<b>Antes del tratamiento</b>	<b>Después del tratamiento</b>	<b>Antes del tratamiento</b>	<b>Después del tratamiento</b>
<b>1</b>	32	4	10	7
<b>2</b>	2	0	5	0
<b>3</b>	6	3	10	10
<b>4</b>	5	2	10	15
<b>5</b>	4	2	12	5
<b>6</b>	7	3	20	13
<b>7</b>	3	3	15	10
<b>8</b>	3	2	20	12
<b>9</b>	15	8	17	12
<b>10</b>	5	0	7	0
<b>11</b>	1	4	7	7
<b>12</b>	11	6	20	15
<b>13</b>	3	0	5	0
<b>14</b>	20	10	20	20
<b>15</b>	7	7	15	15
<b>x±SD</b>	<b>8.27</b>	<b>8.35</b>	<b>3.53</b>	<b>2.99</b>
<b>P &lt; 0.05</b>				

**Cuadro 13. Valores de P para la coherencia interhemisférica y para la potencia relativa para cada rango de frecuencia en cada una de las diferentes etapas del EEG, comparando las medias antes y 15 semanas después del tratamiento**

<b>INTRAHemispheric Coherence</b>					
	<b>Delta</b>	<b>Theta</b>	<b>Alpha</b>	<b>Beta1</b>	<b>Beta2</b>
<b>Antes de la estimulación fónica</b>	0.314	0.441	0.374	0.889	0.441
<b>Durante la estimulación fónica</b>	0.953	0.374	0.441	0.401	0.086
<b>Después de la estimulación fónica</b>	0.314	0.066	0.314	0.374	0.260
<b>Relative Power</b>					
<b>Antes de la estimulación fónica</b>	0.515	0.859	0.139	0.374	0.260
<b>Durante la estimulación fónica</b>	0.953	0.314	0.260	0.314	0.441
<b>Después de la estimulación fónica</b>	0.066	0.086	0.066	0.066	0.314

**Cuadro 14. Número y localización de las espigas detectadas antes y después del tratamiento**

<b>Paciente</b>	<b>No. de espigas</b>	<b>Localización</b>	<b>Amplitud (<math>\mu\text{V}</math>)</b>	<b>Propagación</b>
4	Pos tx: 2	Occipital izquierdo y derecho	81-89	Occipital central
6	Pre tx: 30	Right and Left	162-389	Occipital central
	Pos tx: 34	occipital	112-467	
9	Pre tx: 1	Occipital central	94	Parietal izquierdo
10	Pre tx: 18	Frontoparietal izquierdo	31-50	Frontal izquierdo
11	Pre tx: 20	Occipital izquierdo y derecho	58-135	Occipital central y Parietal izquierdo y derecho
	Pos tx: 1	Frontoparietal derecho	51	Frontal derecho
12	Pre tx: 19	Occipital izquierdo y derecho	74-94	Occipital central
	Pos tx: 1	Right temporal	62	Central

**Cuadro 15. Medidas estadísticas para la frecuencia y severidad de las convulsiones.**

**Estadísticas pareadas**

**Frecuencia de las convulsiones**

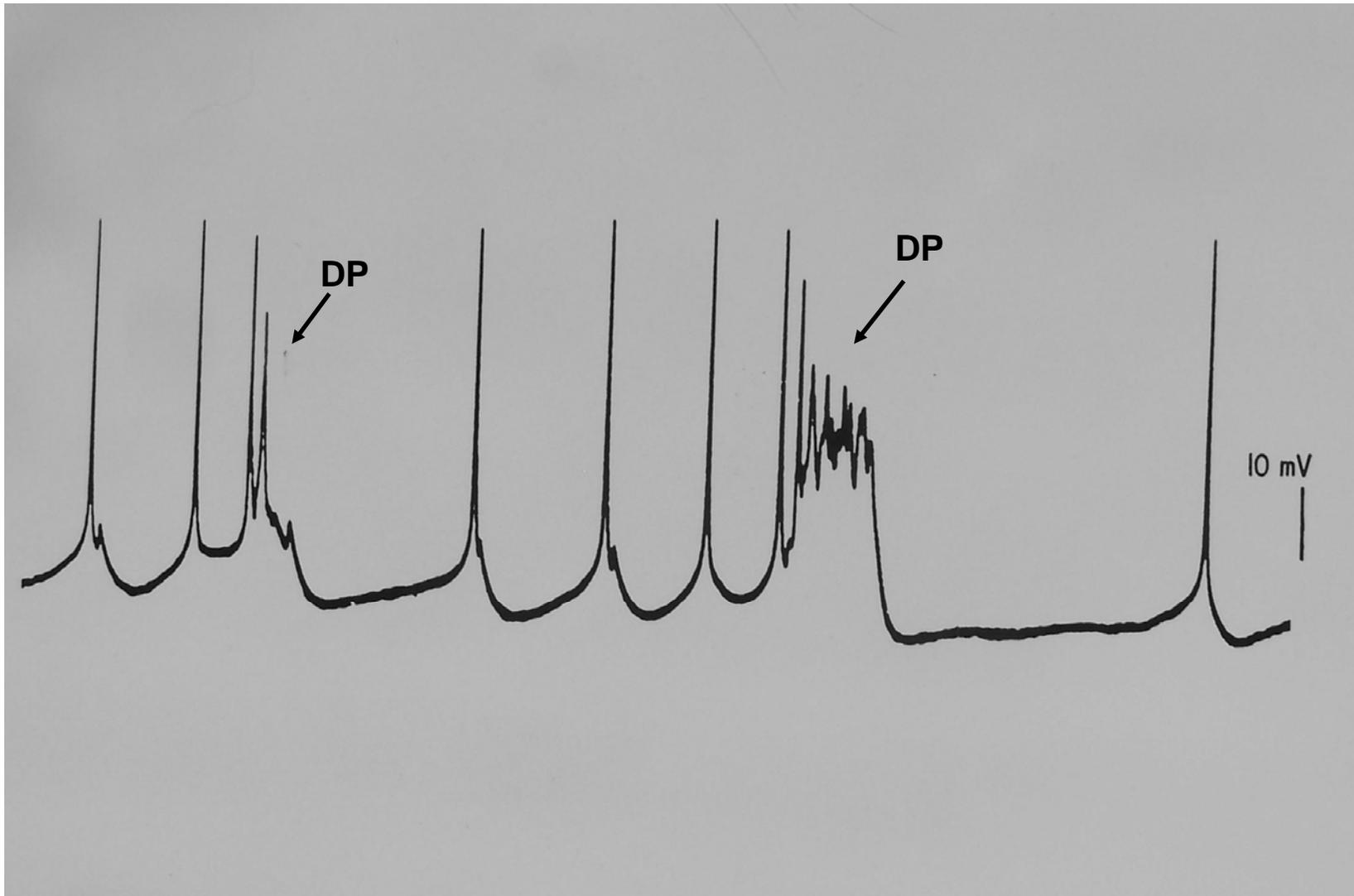
	<b>Media</b>	<b>N</b>	<b>Desviación Est.</b>	<b>Error Estándar</b>
PRETx	8.26667	15	8.35350	2.15686
POSTT	3.53333	15	2.99682	0.77378

**Estadístico de Prueba de Wilcoxon para la frecuencia de convulsiones P=0.003**

**Severidad de las convulsiones**

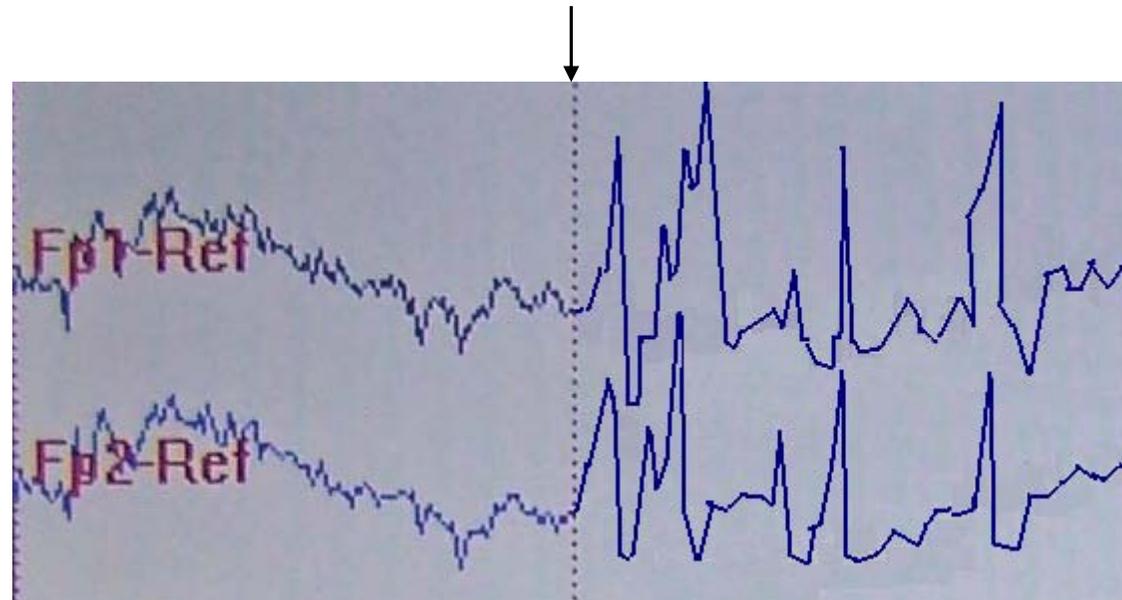
PRETx	12.86667	15	5.65517	1.46016
POSTTx	9.40000	15	6.15049	1.58805

**Estadístico de Prueba de Wilcoxon para la severidad de las convulsiones P=0.015**

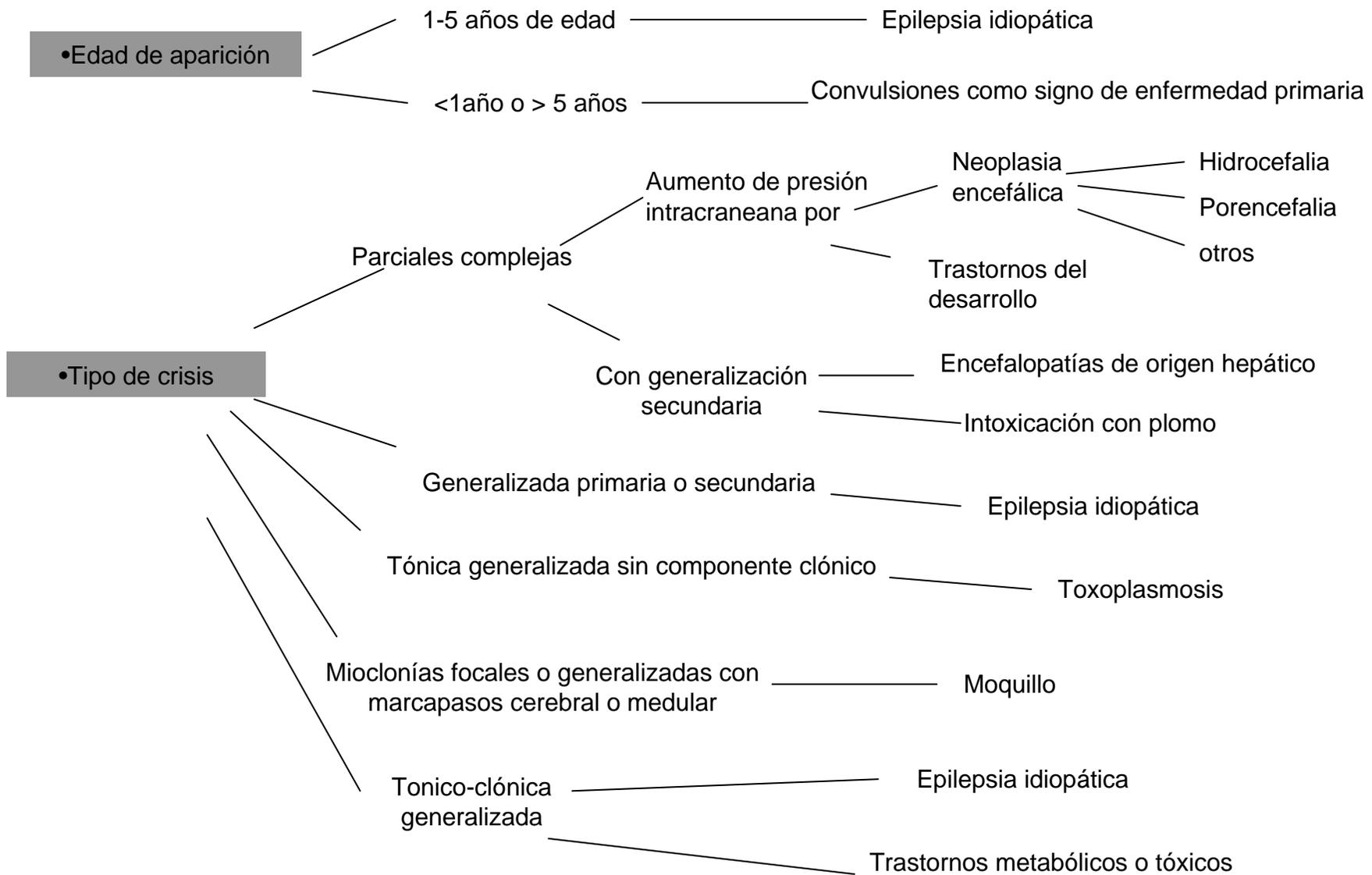


**Figura 1. Registro de la actividad intracelular de una neurona. Se obtuvo la actividad espontánea hasta que se agregó pentilentetrazol (fármaco convulsionante) al medio extracelular (registro *in vitro*). Después de una latencia de aproximadamente 60 segundos apareció la actividad paroxística (DP) (Solís *et al* 2005).**

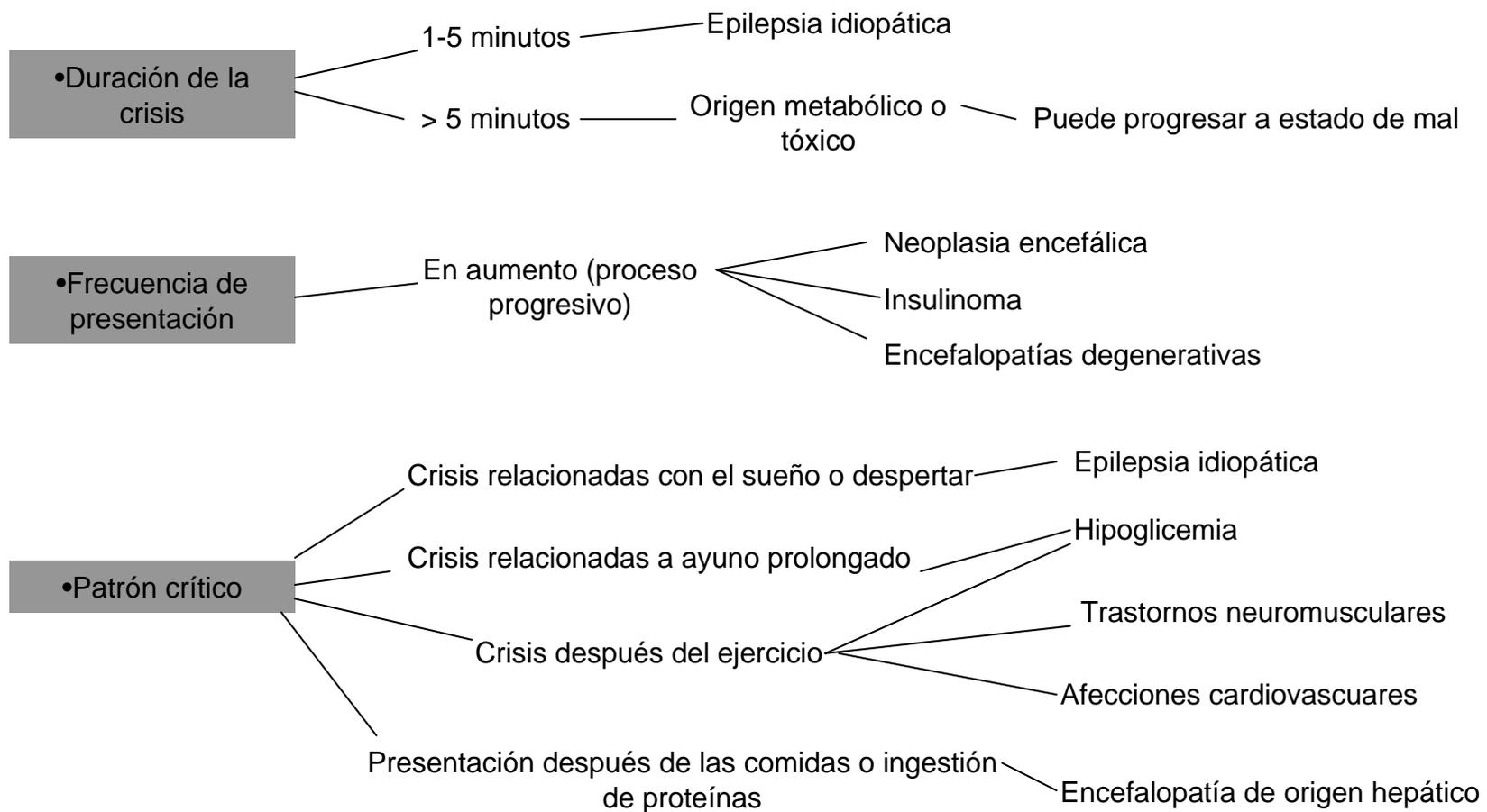
Inicio de la convulsión



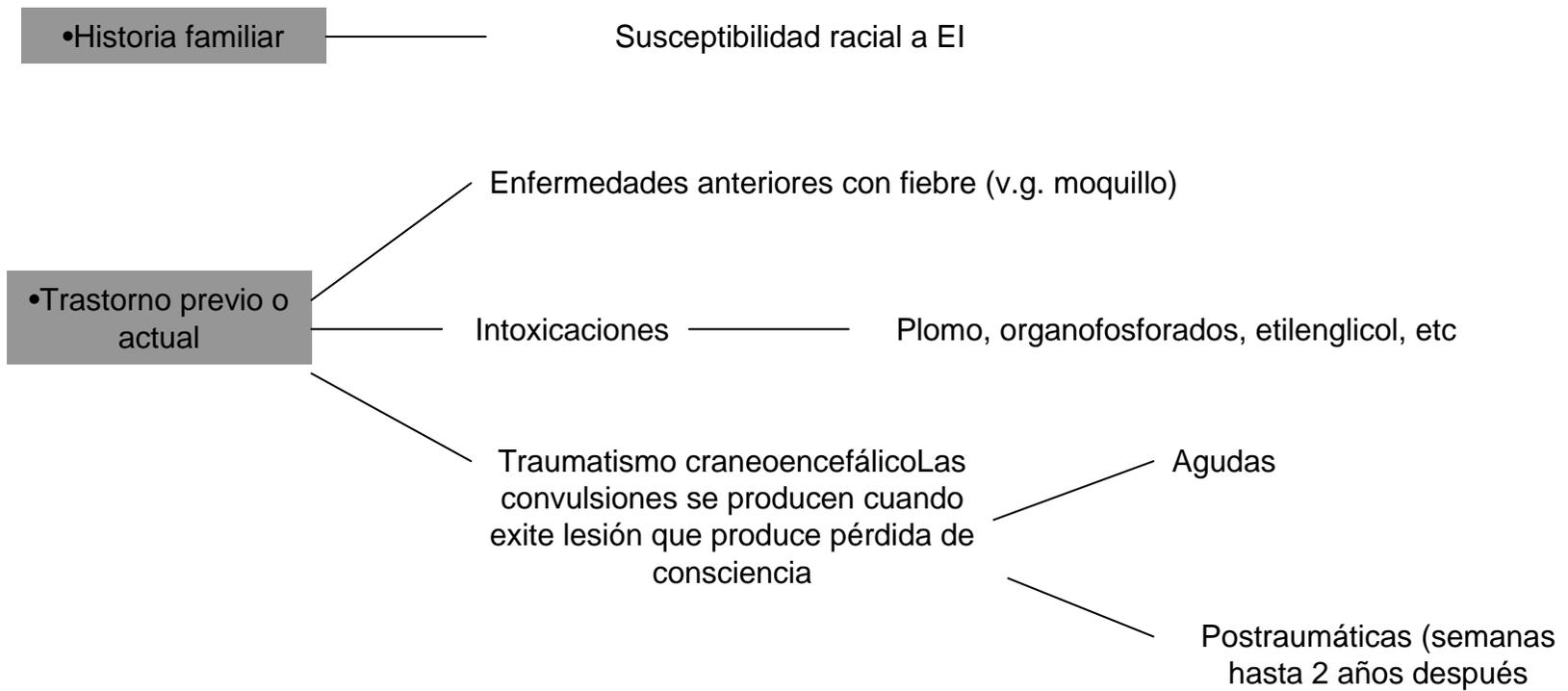
**Figura 2. Despolarizaciones neuronales repetitivas y espigas en un registro electroencefalográfico (EEG).**



**Figura 3. Información que debe ser recabada durante la anamnesis y orientación diagnóstica (Bollinger-Schmitz y Kline 2000; Pellegrino 2003)**



**Figura 3. Información que debe ser recabada durante la anamnesis y orientación diagnóstica (continuación)**



**Figura 3. Información que debe ser recabada durante la anamnesis y orientación diagnóstica (continuación)**

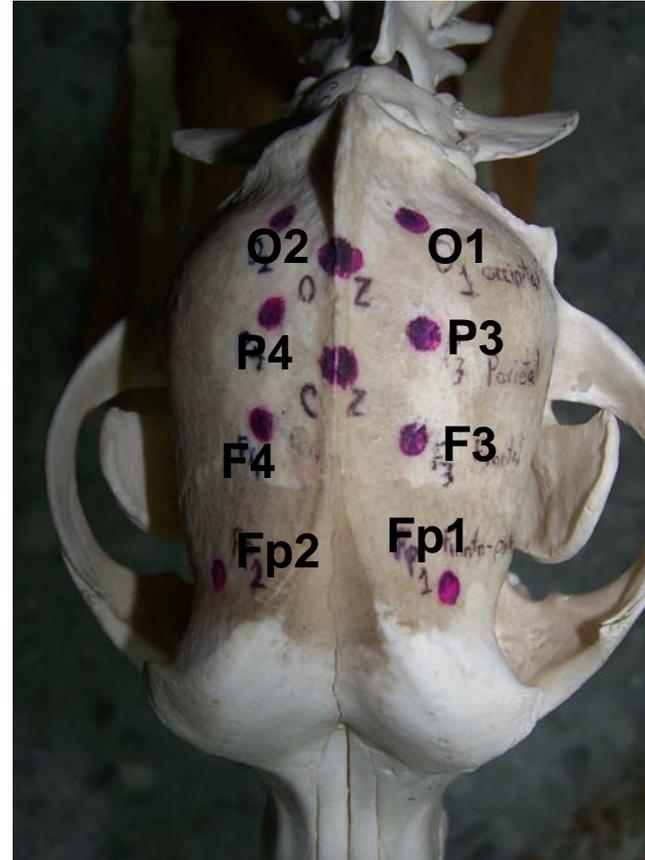
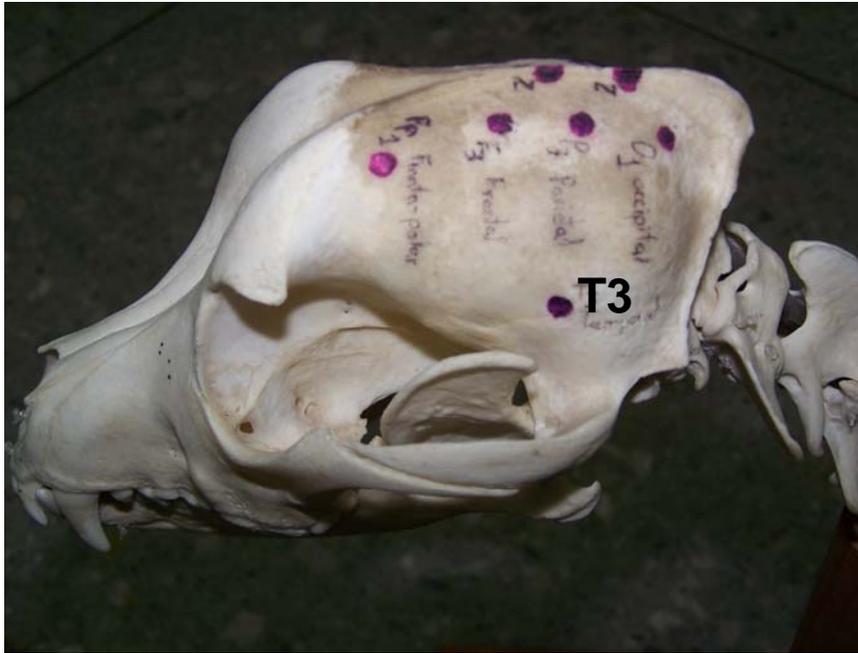


Figura 4. Sitios anatómicos para la localización de electrodos en el cráneo del perro (Pellegrino 2003)

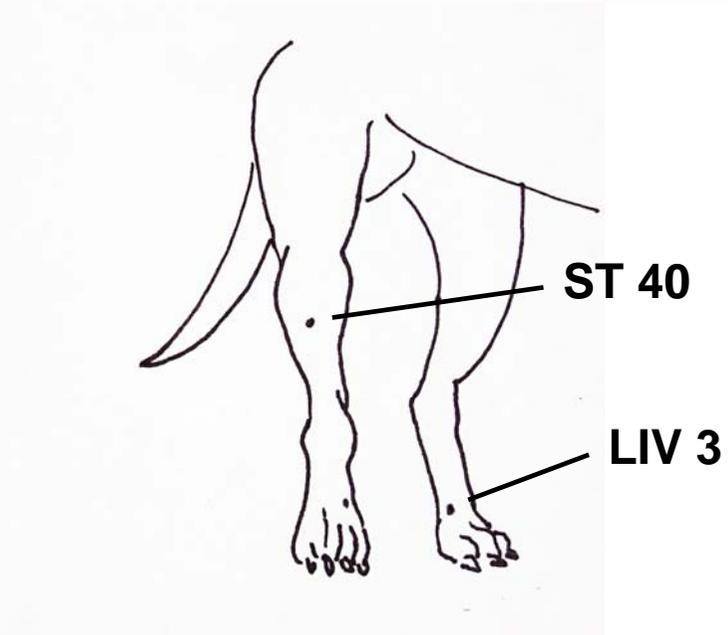
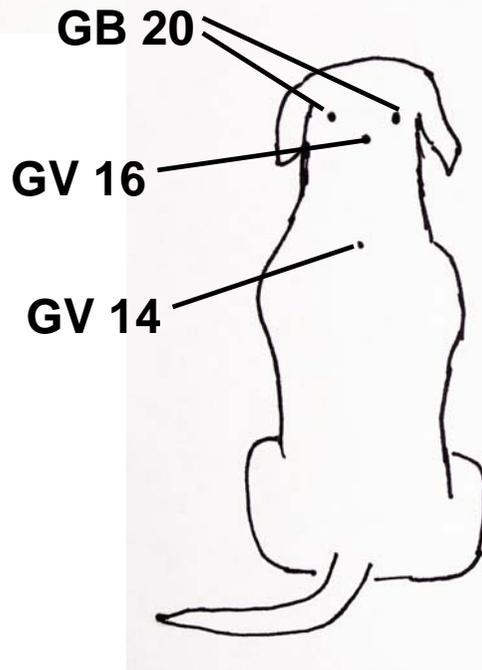
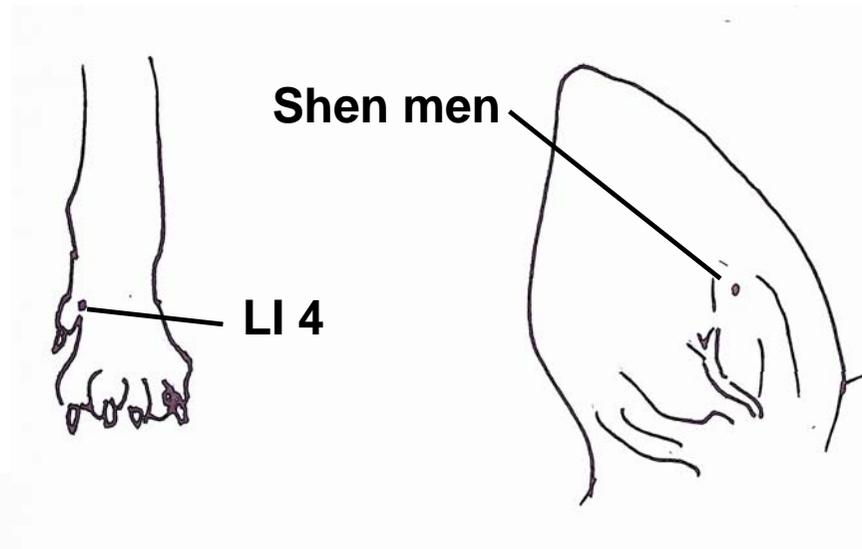
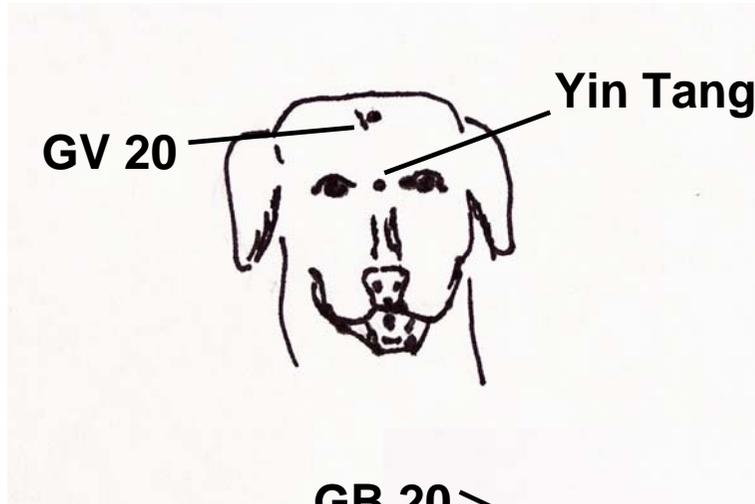


Figura 5. Localización de puntos de acupuntura utilizados para el implante de hilo de oro

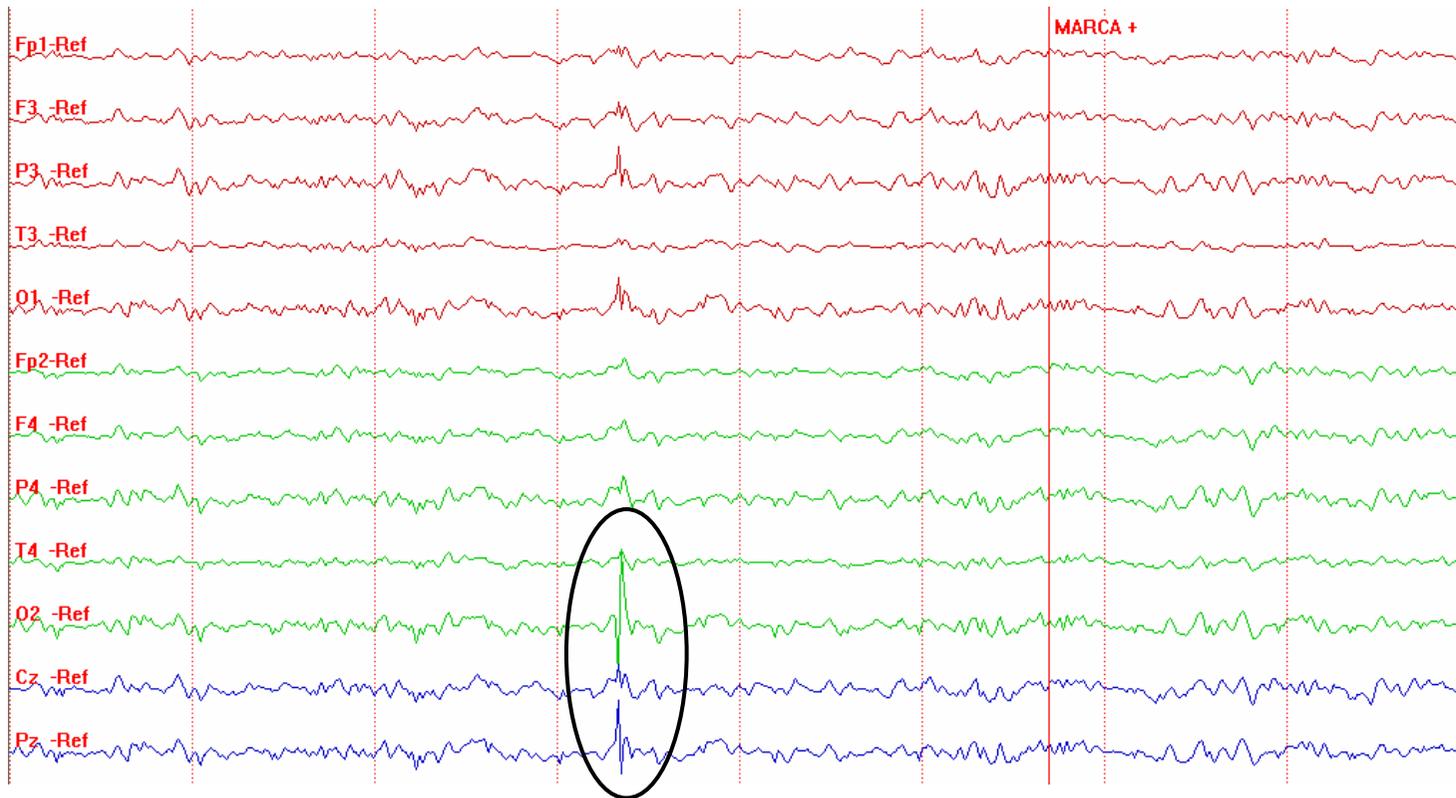


Figura 6. Espigas detectadas en el EEG del paciente # 4, 15 semanas después del tratamiento.

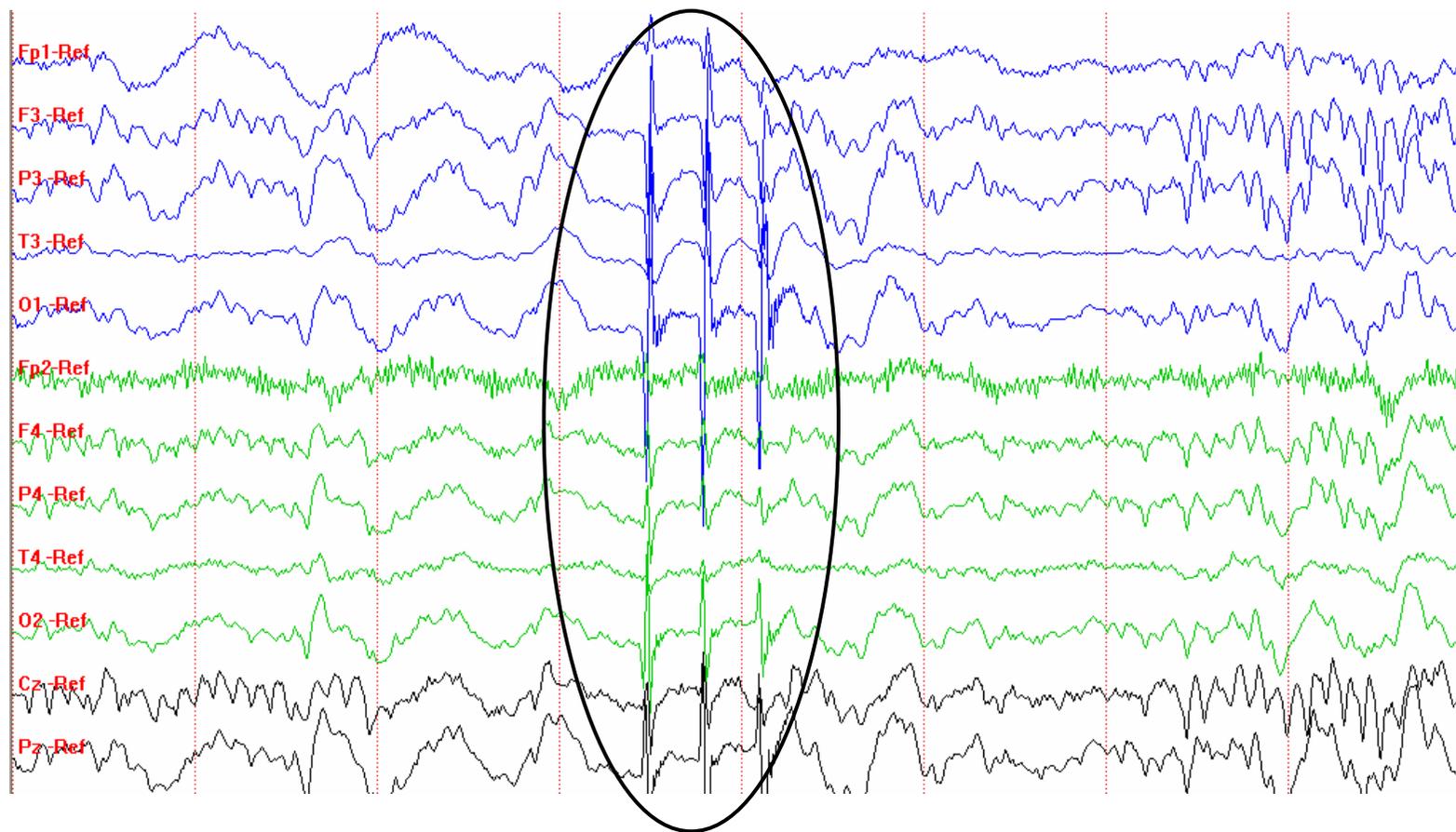


Figura 7. Espigas generalizadas detectadas en el EEG del paciente # 6 antes del tratamiento.

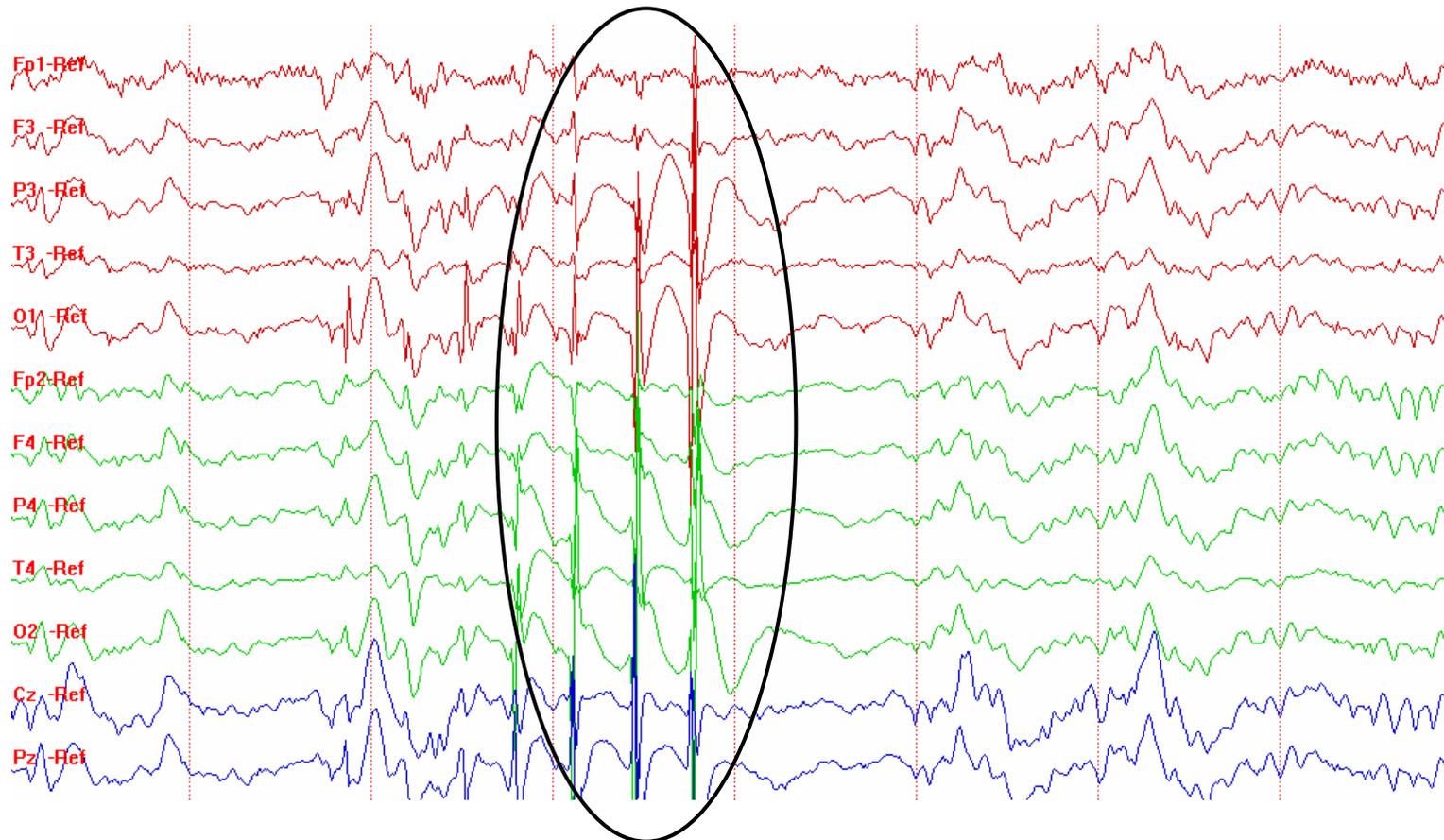


Figura 8. Espigas generalizadas detectadas en el EEG del paciente # 6, 15 semanas después del tratamiento.

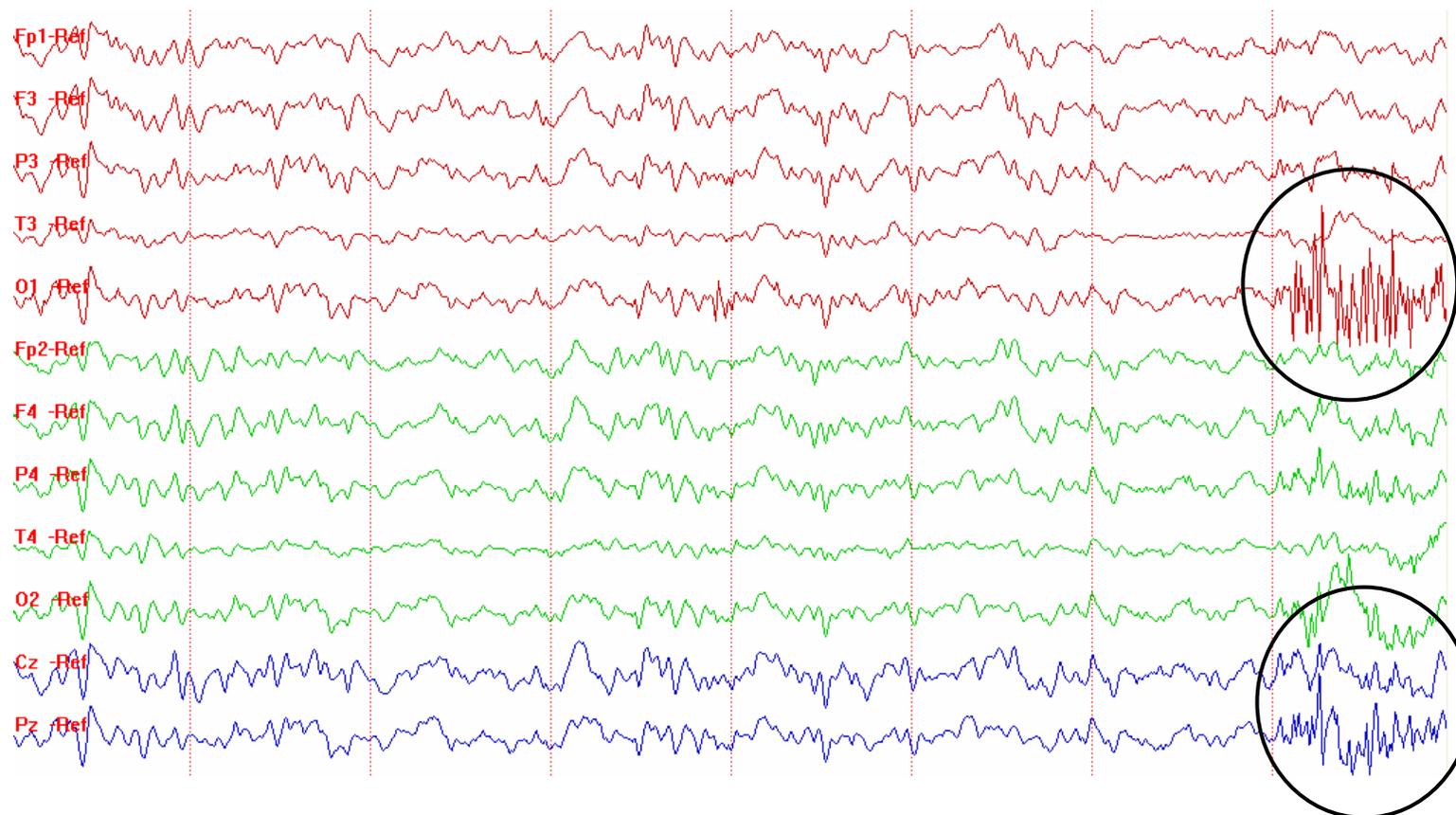


Figura 9. Espigas localizadas detectadas en el EEG del paciente # 11 antes del tratamiento.

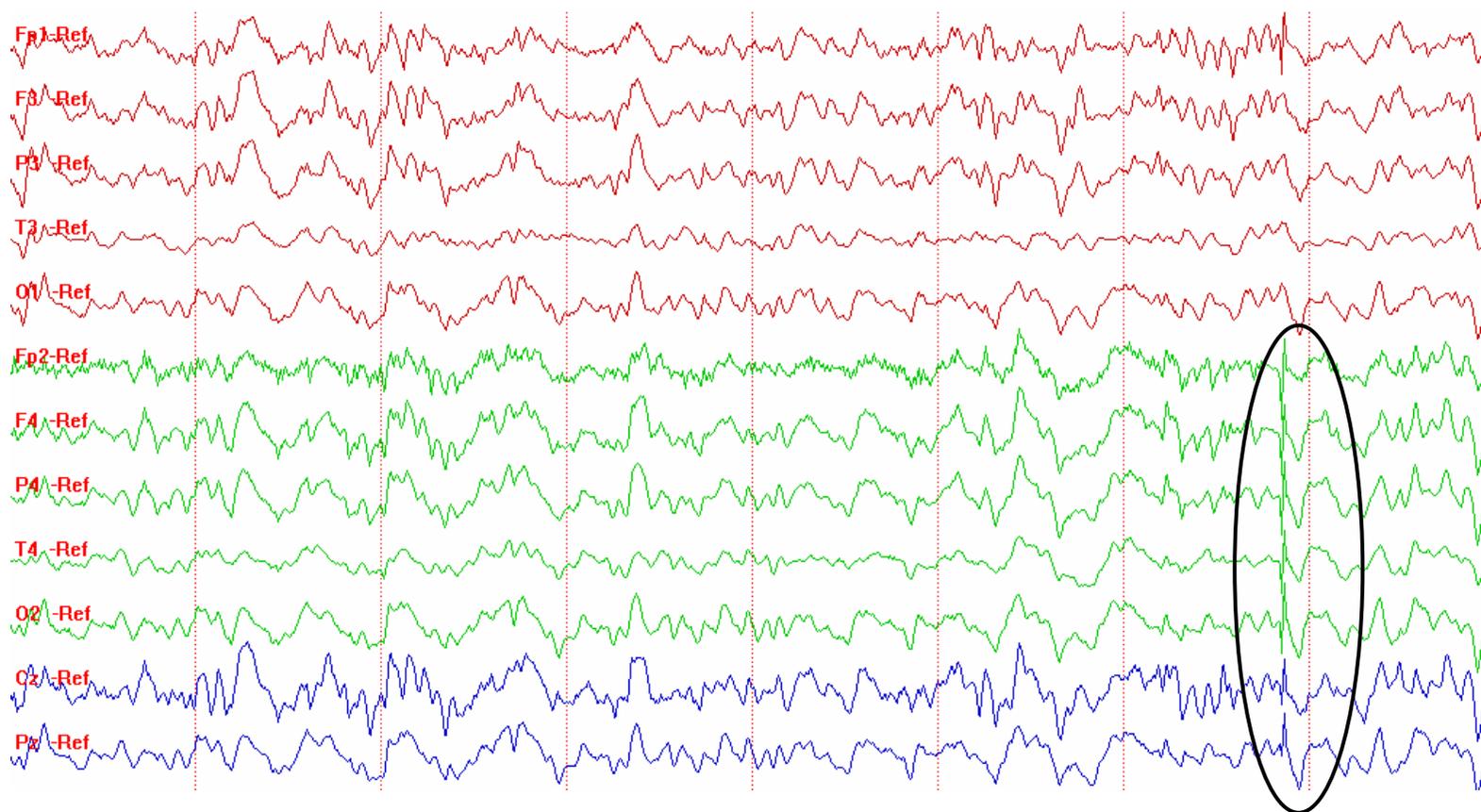


Figura 10. Espigas localizadas detectadas en el EEG del paciente # 11, 15 semanas después del tratamiento.

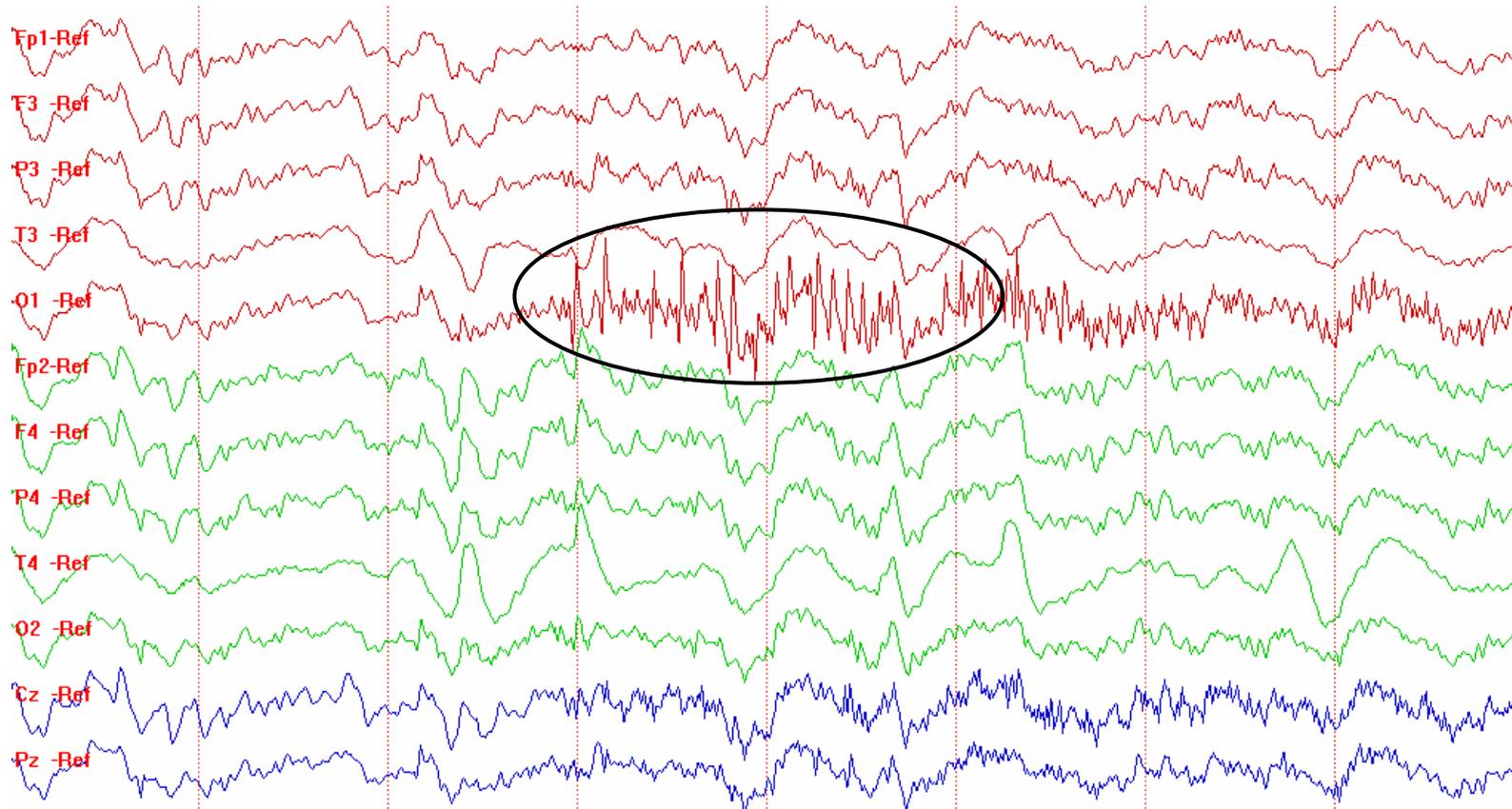


Figura 11. Espigas localizadas detectadas en el EEG del paciente # 12 antes del tratamiento.