

## **EPILEPSIA Y SÍNDROMES EPILÉPTICOS: EN BUSCA DE DEFINICIONES PRÁCTICAS Y OPERATIVAS**

Epilepsy and Epileptic Syndromes: Looking for practical and operational definitions

**Fernando Carlos Pellegrino<sup>1\*</sup>**

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Veterinarias, Área Anatomía. Universidad de Buenos Aires. Av. Chorroarín 280 (1427) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**\*Autor para correspondencia:** Fernando Pellegrino. Email: fernando.pellegrino2@gmail.com

Aceptado: 16 enero 2016

### **RESUMEN**

Las epilepsias y los síndromes epilépticos son muy frecuentes en Medicina Veterinaria. Más del 10% de todos los casos neurológicos examinados corresponden a perros convulsivos. Las clasificaciones de las epilepsias y los síndromes epilépticos son imprescindibles para establecer un marco conceptual. Sin embargo, por su alta frecuencia y su diversidad etiológica, es preciso establecer una definición de epilepsia más práctica, que permita tomar decisiones terapéuticas en beneficio del paciente. En este trabajo se analizaron las definiciones sugeridas actualmente en Medicina Humana y, a partir de ellas, se elaboró una propuesta similar aplicable en Medicina Veterinaria. El objetivo de esta propuesta es definir la epilepsia de forma práctica en un contexto clínico operativo para facilitar su reconocimiento precoz y posibilitar la elaboración de un protocolo de trabajo que contribuya a la toma de decisiones en el manejo integral de los pacientes con crisis epilépticas.

**Palabras clave:** Epilepsia; Síndromes epilépticos; Definiciones prácticas y operativas.

### **ABSTRACT**

Epilepsies and epileptic syndromes are very common in Veterinary Medicine. Over 10% of neurologic cases match with convulsive dogs. The classification of epilepsy and epileptic syndromes is essential to establish a conceptual framework. However, considering their high frequency and etiologic diversity, it's necessary to define epilepsy in a more practical way, which makes it easier to take decisions in benefit of the patient. In this work have been reviewed definitions of Human Medicine, and a similar proposal was drawn up to apply in

Veterinary Medicine. The object of this proposal is defining epilepsy in an easier way, in an operational clinical context, to optimize the early recognition, and enable a working protocol which contributes to take decisions in the comprehensive management of epileptic patients.

**Keywords:** Epilepsy; Epileptic syndromes; Practical and Operational definitions.

## 1. INTRODUCCIÓN

Las epilepsias y los síndromes epilépticos son sumamente frecuentes en Medicina Veterinaria. Más del 10% de todos los casos neurológicos examinados corresponden a perros convulsivos (Schwartz-Porsche *et al.* 1985; Jaggy y Bernardini 1998; Pellegrino *et al.* 2011a). Entre ellos, la Epilepsia Idiopática (EI) es el desorden más común, y se ha comunicado que su incidencia es del 0,5 al 5,7%, dependiendo de la raza (Holliday *et al.* 1970; Bielfelt *et al.* 1971; Cunningham y Farnbach 1988; Podell 1995; Heynold *et al.* 1997; Bollinger-Schmitz y Kline 2000; Munana *et al.* 2002; Licht *et al.* 2003; Patterson *et al.* 2003; Chandler 2006). En los gatos, en cambio, la EI no ha sido definida con claridad hasta el momento y su prevalencia se estima en aproximadamente 0,5-1%, aunque podría estar subdiagnosticada (Le Couteur 1989, 1998; Pellegrino 2002).

Aunque es muy frecuente, la EI es uno de los tantos diagnósticos diferenciales que deben considerarse ante una epilepsia o un síndrome epiléptico (Berendt y Gram 1999; Fisher *et al.* 2014; Fischer y Hülsmeier 2013; Pellegrino *et al.* 2011a; Pellegrino 2014a; Thomas 2010). De acuerdo a nuestra experiencia, los perros con EI constituyen el 43% de todos los animales con trastornos convulsivos (Pellegrino *et al.* 2011a). El otro 57% se reparte entre otro tipo de desórdenes que deben identificarse tomando como referencia el consabido acrónimo VITAMIND (Berendt y Gram 1999; Jurina *et al.* 2013; Pakozdy *et al.* 2014; Podell *et al.* 1995; Thomas 2010; Pellegrino *et al.* 2011b; Pellegrino 2014c).

Por su alta frecuencia y su diversidad etiológica, es muy importante establecer definiciones relacionadas con las epilepsias. En la actuali-

dad no existe una terminología universalmente aceptada en epileptología veterinaria (Pakozdy *et al.* 2014), motivo por el cual se suelen aplicar los conceptos emitidos por la Liga Internacional contra la Epilepsia (de su sigla en inglés, ILAE) (Podell 2013; Pakozdy *et al.* 2014). La terminología es dinámica y está en permanente proceso de reformulación, por lo que es regularmente actualizada.

La clasificación de las epilepsias y de los síndromes epilépticos es imprescindible porque establece un marco teórico en el que están incluidas todas las patologías que provocan crisis cerebrales y permite agrupar los trastornos, generar estadísticas, marcar tendencias generales y particulares, y comparar estudios epidemiológicos (Pellegrino *et al.* 2011b). Sin embargo, su aplicación en la clínica diaria puede ser complicada debido a la dificultad en el reconocimiento de los distintos tipos de crisis epilépticas, su diferenciación con las crisis no epilépticas y, en muchos casos, por la carencia de métodos de diagnóstico complementario adecuados. En un estudio realizado en Medicina Humana que evaluó la validez de la clasificación de epilepsias y síndromes epilépticos de la ILAE del año 1989 se comprobó que el diagnóstico de epilepsia alcanzaba un valor predictivo positivo moderado-alto, mientras que era relativamente bajo en lo relativo al reconocimiento de síndromes epilépticos (Christensen *et al.* 2007).

En el 2005, un grupo de trabajo de la ILAE definió una crisis epiléptica como la *ocurrencia transitoria de signos clínicos debidos a una actividad eléctrica anormal excesiva o sincrónica en el cerebro*, y a la epilepsia como un *trastorno cerebral caracterizado por una predisposición duradera a generar crisis epilépticas* (Fisher *et al.* 2005).

Esta definición conceptual de epilepsia requiere la ocurrencia de al menos una crisis epiléptica (Fisher *et al.* 2005). Su aplicación clínica es muy dificultosa, y ha sido discutida en detalle en Medicina Humana (Fisher *et al.* 2008). El diagnóstico de epilepsia a partir de una crisis única podría tener serias consecuencias para el paciente por incrementar el riesgo de sobretratamiento y, en el caso de los humanos, por empeorar su estado psicosocial (Berg *et al.* 2010; Fisher *et al.* 2008). Por otra parte, el riesgo real de ocurrencia de una segunda crisis es objeto de debate (Berg y Shinnar 1991; Fisher *et al.* 2008, 2014; Hauser *et al.* 1998).

Sin embargo, en muchos casos existen circunstancias que sugieren una alta probabilidad de recurrencia y en la práctica clínica frecuentemente se considera el tratamiento, aun después de una sola crisis, teniendo en cuenta la existencia de factores de riesgo adicionales como, por ejemplo, un traumatismo craneoencefálico (TCE) o un accidente cerebrovascular (ACV) (Fisher *et al.* 2008, 2014; Pakozdy *et al.* 2014). Contrariamente, el diagnóstico de epilepsia no necesariamente requiere comenzar un tratamiento antiepiléptico (Fisher *et al.* 2014; Pellegrino 2003; Pellegrino *et al.* 2011a).

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

Para que sean operativas, las definiciones deberían ajustarse al pensamiento y a la opinión de los médicos, e incluso de los pacientes, y confluir con otras consideraciones individuales para contribuir a la toma de decisiones terapéuticas (Fisher *et al.* 2014). Por estos motivos, aunque las clasificaciones de las epilepsias y los síndromes epilépticos son imprescindibles para establecer un marco conceptual, es preciso establecer una definición de epilepsia más práctica, que permita tomar decisiones integrales en beneficio del paciente.

La finalidad de este trabajo es el análisis crítico de las definiciones sugeridas actualmente en Medicina Humana y, a partir de ellas, elaborar una propuesta similar aplicable en Medicina Veterinaria. El objetivo de esta propuesta es definir la epilepsia de forma práctica en un contexto clínico operativo, para facilitar su reconocimiento precoz y posibilitar la elaboración de un protocolo de trabajo que contribuya a la toma de decisiones en el manejo integral de los pacientes con crisis epilépticas.

## 2. DEFINICIONES DE EPILEPSIA: DE LO CONCEPTUAL A LO CLÍNICAMENTE PRÁCTICO

Teniendo en cuenta que las definiciones conceptuales deben traducirse para fines específicos en definiciones prácticas y operativas, la ILAE comisionó un grupo de trabajo para estos fines, con el propósito de facilitar el reconocimiento clínico de epilepsia. En Diciembre de 2013 el Comité Ejecutivo de ILAE adoptó las recomendaciones de este grupo de expertos (Cuadro 1) como una posición oficial de la organización (Fisher *et al.* 2014).

De acuerdo a esto se amplió la definición, estableciendo que la epilepsia *es una enfermedad cerebral definida por alguna de las siguientes condiciones: a) cuando ocurren al menos 2 crisis epilépticas no provocadas, o cuando ocurren 2 crisis reflejas, con un mínimo de 24 horas de diferencia; b) cuando ocurre una sola crisis epi-*

### Cuadro 1. Definición clínica operativa (práctica) de la epilepsia.

La epilepsia es una enfermedad cerebral crónica<sup>1</sup> de etiología diversa<sup>2</sup> definida por alguna de las siguientes condiciones: a) cuando ocurren al menos 2 crisis epilépticas no provocada<sup>3</sup>, o cuando ocurren 2 crisis reflejas, con un mínimo de 24 horas de diferencia<sup>4</sup>; b) cuando ocurre una sola crisis epiléptica no provocada, o cuando ocurre una crisis refleja, y se estima que existe una probabilidad de presentar nuevas crisis<sup>5</sup> durante los siguientes 10 años similar al riesgo general de recurrencia después de 2 crisis no provocadas (aproximadamente 60%); c) cuando se diagnostica un síndrome epiléptico<sup>6</sup>.

Se considera *epilepsia controlada* cuando las crisis ocurren con un intervalo interictal superior a las 8 semanas.

Se considera que la *epilepsia está resuelta* en aquellos individuos con síndromes epilépticos edad-dependientes que han superado la edad correspondiente, o en aquellos individuos que han permanecido libres de crisis durante los últimos 10 años, y sin medicación antiepiléptica durante al menos los últimos 5 años<sup>7</sup>.

Se considera *epilepsia refractaria al tratamiento* cuando persisten las crisis con un intervalo interictal inferior a 8 semanas, a pesar de poseer concentraciones plasmáticas de las DAE dentro del rango terapéutico, o cuando se produce un control insatisfactorio de las crisis a pesar de un tratamiento adecuado, con las máximas dosis toleradas y efectos adversos aceptables<sup>8</sup>

#### Comentarios y recomendaciones:

<sup>1</sup> Es necesario concientizar al propietario sobre la naturaleza de la enfermedad, brindándole toda la información posible, enfatizando el carácter crónico de la enfermedad, la necesidad de realizar un tratamiento constante y sistemático, e indicar claramente los controles clínicos y de laboratorio que deben hacerse permanentemente.

<sup>2</sup> El diagnóstico etiológico de la epilepsia debe establecerse en base a la aplicación del acrónimo VITAMIN D.

<sup>3</sup> Diferenciar crisis provocada (crisis reactiva o sintomática aguda) de crisis no provocada, en base a un exhaustivo examen físico y neurológico y la elaboración de un protocolo diagnóstico adecuado, utilizando todos los métodos complementarios necesarios y disponibles.

<sup>4</sup> Cuando el intervalo entre crisis es muy largo, siempre debería contemplarse la posibilidad que no fueran debidas a la misma causa, y por ese motivo no constituyeran una verdadera epilepsia.

Las CS que ocurren en 24 horas tienen el mismo riesgo de recurrencia que una crisis única.

Todo paciente que debuta con EE debería considerarse como epiléptico, a excepción de aquellos en los que se demuestre fehacientemente que las crisis son provocadas o reactivas y que no se ha instalado en el cerebro una predisposición duradera a presentar convulsiones.

<sup>5</sup> El riesgo de recurrencia no es conocido con certeza en la mayoría de los casos. En ausencia de información clara al respecto, o incluso disponiendo de dicha información, la definición por defecto de la epilepsia se origina en una segunda crisis no provocada.

El riesgo de recurrencia se incrementa a medida que aumenta la edad de aparición de la primera crisis y también en función de la presencia de signos interictales permanentes.

<sup>6</sup> Más allá de los síndromes específicos, se deben considerar como síndromes epilépticos con causa estructural aquellos casos en los que, por ejemplo, un animal adulto presenta un cuadro convulsivo de inicio agudo y curso progresivo, con signos clínicos interictales permanentes.

<sup>7</sup> De acuerdo al tiempo de vida de los perros y gatos, consideramos a la epilepsia resuelta cuando el paciente permanece libre de crisis durante al menos 24 meses.

<sup>8</sup> Se deben extremar los recaudos para no incluir en esta categoría a los individuos seudorrefractarios.

*léptica no provocada, o cuando ocurre una crisis refleja, y se estima que existe una probabilidad de presentar nuevas crisis durante los siguientes 10 años similar al riesgo general de recurrencia después de 2 crisis no provocadas (aproximadamente 60%); c) cuando se diagnostica un síndrome epiléptico. Se considera que la epilepsia está resuelta en aquellos individuos con síndromes epilépticos edad-dependientes que han superado la edad correspondiente, o en aquellos individuos que han permanecido libres de crisis durante los últimos 10 años, y sin medicación antiepiléptica durante al menos los últimos 5 años (Fisher *et al.* 2014).*

Esta definición es sumamente práctica y absolutamente aplicable en Medicina Veterinaria, aunque sus conceptos requieren ser discutidos, ejemplificados y, en algunos casos, ampliados. En la mayoría de los países no existen veterinarios especializados, y los pacientes epilépticos suelen ser atendidos por el veterinario no especializado. Por este motivo, de acuerdo a la opinión de este autor, es necesario ampliar la definición para clarificar los conceptos y permitir un manejo clínico adecuado y consensuado en la comunidad veterinaria.

### **2.1. La Epilepsia se considera como una enfermedad cerebral, y debería enfatizarse su carácter crónico y su etiología diversa**

Tradicionalmente, la epilepsia ha sido definida como un trastorno o un conjunto de trastornos, para enfatizar que incluye muchas enfermedades y condiciones diferentes (Berendt y Gram 1999; Fisher *et al.* 2014; Fischer y Hülsmeier 2013; Pellegrino *et al.* 2011a; Pellegrino 2014a; Thomas 2010).

El término *trastorno* implica un disturbio funcional, no necesariamente duradero en el tiempo, mientras que el término *enfermedad* puede sugerir (aunque no siempre) una alteración más perdurable. La denominación de trastorno confunde al público, que no alcanza a comprenderlo cabalmente, y minimiza la naturaleza

de la epilepsia. Si bien hay opiniones divididas entre los epileptólogos acerca de denominar a la epilepsia como una enfermedad o un trastorno, los comités ejecutivos de la ILAE y de la Oficina Internacional de Epilepsia (IBE, de sus siglas en inglés) acordaron recientemente que debe ser considerada una enfermedad (Fisher *et al.* 2014).

Sin embargo, no debe perderse de vista la heterogeneidad de la epilepsia en cuanto a sus etiologías. En muchos problemas de salud, como el cáncer o la diabetes, subyacen numerosos trastornos sin que por ello dejen de considerarse enfermedades (Fisher *et al.* 2014). La epilepsia no es una excepción y, aún concebida como una enfermedad, incluye un conjunto de trastornos de distinto pronóstico y tratamiento, que requieren un protocolo diagnóstico exhaustivo. Por este motivo no hay que olvidar que, una vez establecida la epilepsia, el diagnóstico etiológico sólo puede realizarse en base a la aplicación del acrónimo VITAMIN D (Berendt y Gram 1999; Jurina *et al.* 2013; Pakozdy *et al.* 2014; Podell *et al.* 1995; Thomas 2010; Pellegrino *et al.* 2011b; Pellegrino 2014c), y a la utilización de los métodos de diagnóstico complementario indicados y disponibles para cada situación. Particularmente en la EI clásica, en la actualidad el diagnóstico se basa en la exclusión de todas las posibles causas de convulsiones (Pakozdy *et al.* 2014; Podell *et al.* 1995; Thomas 2010; Pellegrino *et al.* 2011b; Pellegrino 2014c). La *diversidad de la etiología* debería estar incluida en la definición, porque podría suceder que se identifique la epilepsia con la EI clásica tomándolos como sinónimos y dejando de lado, en consecuencia, el diagnóstico diferencial.

De acuerdo a la opinión de este autor, en la definición de epilepsia también se debería añadir y enfatizar el *carácter de enfermedad crónica*. En mi experiencia, el concepto de cronicidad y sus implicancias en el tratamiento no siempre está claro para el propietario, la mayoría de las veces por falta de información. Es frecuente que, por decisión propia, los dueños de los pacientes epilépticos reduzcan las dosis o alteren

la frecuencia de administración de las drogas antiepilépticas (DAEs), aun cuando el tiempo transcurrido sin ocurrencia de crisis sea corto, con las consecuencias que ello implica. En Medicina Humana se considera que la adhesión al tratamiento es una conducta de salud clave en las personas que padecen enfermedades crónicas (Pozo *et al.* 2007); la adhesión al tratamiento puede definirse como la coincidencia entre el comportamiento de una persona y las recomendaciones sobre salud o prescripciones que ha recibido de su médico (Asadi-Pooya 2005; Buck *et al.* 1997; Takaki y Yano 2006). Se ha comunicado que un 50-75% de los pacientes humanos con enfermedades crónicas no se adhiere a sus indicaciones médicas, que el 14-21% no consigue sus recetas, que el 60% no puede identificar sus medicamentos y que el 30-50% desconoce las indicaciones del fármaco (Blackwell 1973; Wertheimer y Santella 2003). En el caso de pacientes epilépticos, el correcto seguimiento de la totalidad de las indicaciones terapéuticas (dosis, horarios y medicación concomitante) es especialmente importante para evitar consecuencias deletéreas, como un incremento de la frecuencia de las crisis, con el impacto sobre la calidad de vida y sobre los costos sanitarios directos e indirectos que ello puede suponer (Enriquez y Soto 2006; Gil-Nagel y Marin 2011; Krause *et al.* 2007; Kyngas 2001). Al igual que lo que ocurre en otras enfermedades crónicas, más del 50% de los enfermos epilépticos olvida o no sigue las pautas recomendadas sobre medicación en algunas ocasiones (Cramer *et al.* 2002; Epilepsy Foundation 2010; Jones *et al.* 2006). En Medicina Veterinaria se ha comunicado que más del 5% de los perros con EI presentan episodios de estatus epiléptico (EE) que, la mayoría de las veces, se asocia a niveles subterapéuticos de DAEs (Bateman y Parent 1999), al igual que sucede en los humanos (Serrano-Castro *et al.* 2011). De acuerdo a nuestra experiencia, la mayoría de las veces los niveles subterapéuticos se asocian a la falta de información del propietario sobre el carácter crónico de la epilepsia y la ne-

cesidad de administrar correctamente las DAEs y controlar sistemáticamente sus niveles séricos durante el tiempo que dure el tratamiento que, generalmente, es por toda la vida (Pellegrino *et al.* 2011a). Por estos motivos es imprescindible subrayar en todo momento el carácter de enfermedad crónica que tiene la epilepsia, con toda la significación que este concepto trae aparejado.

## 2.2. Dos crisis no provocadas

La epilepsia existe en un individuo que ha tenido una crisis epiléptica y cuyo cerebro, por alguna razón, manifiesta una tendencia patológica y duradera a presentar crisis recurrentes. Esta tendencia puede describirse como una disminución anormal del umbral convulsivo, en comparación con individuos que carecen de esa condición (Fisher *et al.* 2014; Pakozdy *et al.* 2014).

Una de las posibles condiciones determinadas por el grupo de trabajo de la ILAE para reconocer que un individuo tiene epilepsia es la *existencia de al menos 2 crisis epilépticas no provocadas, o 2 crisis reflejas, con un mínimo de 24 horas de diferencia*. El término *no provocado* implica la ausencia de un factor transitorio o reversible que disminuya el umbral convulsivo y genere crisis en un determinado momento (Fisher *et al.* 2014).

Una crisis provocada por un factor transitorio que actúa sobre un cerebro por lo demás normal para reducir temporalmente el umbral de crisis no se considera como epilepsia (Fisher *et al.* 2014). El término *crisis provocada* puede ser considerado como sinónimo de *crisis sintomática aguda* o *crisis reactiva*. Las crisis reactivas ocurren en forma secundaria a un trastorno metabólico, tóxico o sistémico, en ausencia de una enfermedad intracraneana identificable (Moore 2014). Como no resultan a partir de una causa intracraneana permanente no se clasifican como una verdadera epilepsia (Moore 2014; Platt y Garosi 2012; Schriefl *et al.* 2008; Thomas y Dewey 2008). También

pueden presentarse como resultado de trastornos cerebrales transitorios (infecciosos, traumáticos, vasculares, etc.) que no dejan secuelas epilépticas (Niedermayer 1993; Nieto Barrera y Pita Calandre 1993). En Medicina Humana se estima que las crisis no provocadas representan el 40% de todas las crisis (Fisher *et al.* 2014).

Una convulsión posterior a una contusión cerebral, asociada a una complicación febril, infecciosa o metabólica puede ejemplificar una crisis provocada, que no debe ser considerado como epilepsia porque no necesariamente va a repetirse en el tiempo (Fisher *et al.* 2014). Una convulsión en el curso de un trastorno agudo o subagudo como una meningoencefalitis infecciosa, un proceso isquémico o hemorrágico, o una deshidratación extrema, por ejemplo, tampoco debería considerarse como una verdadera epilepsia porque no necesariamente dejan una secuela epiléptica (Pellegrino 2014a).

No debe confundirse factor de provocación con factor etiológico, ya que algunas condiciones que constituyen etiologías, como por ejemplo una neoplasia cerebral o una meningoencefalitis granulomatosa, pueden causar una predisposición duradera a presentar convulsiones, y no solamente un daño temporario (Platt y Garosi 2012; Thomas y Dewey 2008).

La definición de epilepsia emitida por el grupo de trabajo de la ILAE incluye la ocurrencia de *crisis reflejas*. Las convulsiones reflejas recurrentes en respuesta, por ejemplo, a un estímulo luminoso, representan crisis provocadas que se consideran como una verdadera epilepsia (Fisher *et al.* 2014). Aunque en el caso de las epilepsias reflejas las crisis sean provocadas (Harding 2004), la tendencia a responder repetidamente a dichos estímulos con convulsiones satisface la actual definición conceptual de epilepsia (Fisher *et al.* 2014).

Los términos provocado y no provocado son bastantes imprecisos ya que es imposible estar absolutamente seguro acerca de la ausencia de un factor de provocación. A la inversa, la identificación de un factor desencadenante no contra-

dice necesariamente la presencia de una anomalía epileptogénica duradera en el tiempo. En un individuo con una predisposición duradera a presentar crisis, una provocación leve puede desencadenar una convulsión, que no ocurriría en un sujeto no predispuesto (Fisher *et al.* 2014; Nieto Barrera y Pita Calandre 1993). El grupo de trabajo de la ILAE ha reconocido el límite impreciso entre los términos provocado y no provocado, pero difirió esta discusión para otro momento (Fisher *et al.* 2014).

En todo caso, el concepto que debe quedar claro es que siempre hay que iniciar un protocolo diagnóstico adecuado para identificar, en la medida de lo posible, la causa de las crisis. Esta es la única manera de determinar si una crisis es provocada o no provocada y, en caso de serlo, establecer si el factor desencadenante constituye un elemento perdurable en el tiempo.

### 2.3. Separación en el tiempo de las crisis

El tiempo que debe mediar entre 2 crisis no provocadas no está establecido, y la interpretación está sujeta a ambigüedad. La definición de la ILAE no establece un límite de tiempo para determinar el momento en que la ocurrencia de una segunda crisis marca el inicio de la epilepsia. Este tema puede ser motivo de investigaciones y discusiones posteriores (Fisher *et al.* 2014).

Mientras tanto, de acuerdo a la definición vigente, la epilepsia debería ser considerada cuando un paciente humano presenta una crisis no provocada, por ejemplo, al año de edad y una segunda crisis a los 80, condición a veces denominada *oligoepilepsia* (Rajna y Solyom 2011). Sin embargo en estas circunstancias, cuando el intervalo entre crisis es muy largo, siempre debería contemplarse la posibilidad que no fueran debidas a la misma causa, y por ese motivo no constituyeran una verdadera epilepsia. Por ejemplo, un perro con EI clásica diagnosticada al año de edad, y que ha estado libre de crisis por varios años, con o sin tratamiento, puede volver a presentar convulsiones a los 9 años de

edad, provocadas esta vez por una condición hipoglucemiante como podría ser un insulinoma. Nuevamente debe enfatizarse la necesidad de realizar un protocolo de diagnóstico exhaustivo, aun cuando la anamnesis remota indique la ocurrencia de convulsiones previas debidas a EI.

Las *crisis seriadas* (CS), también denominadas *crisis agudas repetitivas* o *crisis agrupadas*, se definen como 2 o más convulsiones que ocurren en un corto período de tiempo (minutos hasta 24 horas) con recuperación completa de la conciencia entre ellas (Monteiro *et al.* 2012). Se ha comunicado que las CS que ocurren en 24 horas tienen el mismo riesgo de recurrencia que una crisis única (Neligan *et al.* 2012). El grupo de trabajo de la ILAE mantuvo este concepto, de modo que las CS desencadenadas dentro de las 24 horas deben ser consideradas, a los fines de predecir el riesgo de recurrencia, como una sola crisis (Fisher *et al.* 2014).

La primera crisis podría presentarse en forma de estatus epiléptico (EE) (Camfield y Camfield 2012; Shinnar *et al.* 1990) pero esto, por sí solo, no implica epilepsia (Fisher *et al.* 2014). Aunque en la mayoría de los casos no se sabe cuál es el riesgo de recurrencia, si el médico responsable determina que la lesión ha generado una predisposición continuada a la aparición de crisis no provocadas, con un riesgo comparable al de los pacientes que han presentado 2 crisis no provocadas (situación que todos consideran como epilepsia), entonces también debería considerarse que ese individuo tiene epilepsia (Fisher *et al.* 2014).

Sea como sea, el EE siempre debe considerarse una verdadera emergencia neurológica (Monteiro *et al.* 2012), independientemente de la consideración acerca que sea o no sea una verdadera epilepsia. Por este motivo, es necesario definirlo claramente. El concepto de EE ha ido evolucionando a largo de las últimas décadas, y en la actualidad se considera que un paciente presenta un EE temprano o inminente cuando la duración de la actividad convulsiva es de al menos 5 minutos (Chen y Wasterlain 2006); tam-

bién se considera EE cuando ocurren 2 o más convulsiones seguidas sin que haya recuperación completa de la conciencia entre una y otra (Chen y Wasterlain 2006; Monteiro *et al.* 2012). No todos los pacientes que responden a esta definición tienen el mismo riesgo. Un estudio demostró que más del 40% de las crisis que duraron entre 10 a 29 minutos se detuvieron espontáneamente sin tratamiento, y tuvieron una mortalidad del 2,6% contra 19% del EE que duró más de 30 minutos (DeLorenzo *et al.* 1999). No obstante ello, hay importantes argumentos estadísticos que apoyan el uso del criterio de 5 minutos para iniciar un tratamiento agresivo, entre ellos la duración media de una crisis convulsiva generalizada, que es de 52,9 a 62,2 segundos (Chen y Wasterlain 2006). En Medicina Humana, estas nuevas propuestas de definición del EE tienen en cuenta la necesidad de tratar a estos pacientes lo más pronto posible, mejorando su sobrevida y disminuyendo la morbilidad, lo que repercute en una mejor integración social (Gutiérrez-Manjarrez y García-Ramos 2010).

El 30% de los pacientes humanos con crisis no provocadas que debutan con EE serán epilépticos (Gutiérrez-Manjarrez y García-Ramos 2010). En los perros se ha comunicado que el EE está asociada a epilepsias de causas estructurales en el 32-35% de los casos (Bateman y Parent 1999; Platt y Hagg 2002), lo que constituye un factor desencadenante que causa una predisposición duradera a presentar convulsiones (Fisher *et al.* 2014). Por estos motivos, en opinión del autor, todo paciente que debuta con EE debería considerarse como epiléptico, a excepción de aquellos en los que se demuestre fehacientemente que las crisis son provocadas o reactivas y que no se ha instalado en el cerebro una predisposición duradera a presentar convulsiones.

#### 2.4. Alto riesgo de recurrencia

La segunda condición determinada por el grupo de trabajo de la ILAE para reconocer que un individuo padece de epilepsia es *la ocurren-*



*cia de una sola crisis epiléptica no provocada, o de una crisis refleja, y una probabilidad de presentar nuevas crisis durante los siguientes 10 años similar al riesgo general de recurrencia después de 2 crisis no provocadas (aproximadamente 60%).*

La intención es incluir aquellas circunstancias en las que los especialistas manejan a sus pacientes como epilépticos, aun cuando hayan presentado una sola crisis, porque consideran que tienen un alto riesgo de recurrencia (Fisher *et al.* 2014; Villanueva *et al.* 2010; Wilden y Cohen-Gadol 2012). Se han puesto como ejemplos pacientes con una sola crisis después de al menos 1 mes de ocurrido un ACV (Hesdorffer *et al.* 2009), niños en los que a la crisis única se asocia una epilepsia sintomática y un EEG anormal (Stroink *et al.* 1998), o pacientes a los que se diagnostica un síndrome epiléptico específico asociado a una alteración persistente del umbral convulsivo tras la aparición de una única crisis (Fisher *et al.* 2014).

Sin embargo, la asociación entre una crisis única y una lesión, o entre una crisis única y puntas epileptiformes en el EEG no satisface automáticamente los criterios de la definición operativa de la epilepsia, ya que los datos pueden variar entre los diferentes estudios y las circunstancias clínicas específicas. En Medicina Humana se ha comunicado que los niños con patrones de EEG epileptiformes tras su primera crisis tenían un riesgo de recurrencia a los 2 años del 71% (Stroink *et al.* 1998), pero en otro estudio (Shinnar *et al.* 1990) los niños con una primera crisis idiopática y patrones EEG anómalos mostraron un riesgo de recurrencia del 56 % al cabo de 3 años. No se puede aplicar ninguna fórmula para los riesgos adicionales, ya que no hay datos disponibles sobre la forma en que se combinan dichos riesgos; la decisión sobre estos casos deberá tomarse después de una consideración individualizada (Fisher *et al.* 2014). El riesgo de recurrencia es una función del tiempo, de modo que cuanto más tiempo pasa desde la última crisis, menor es el riesgo (Hart *et al.* 1990).

El riesgo de recurrencia no es conocido con certeza en la mayoría de los casos. En Medicina Humana se ha comunicado que, después de una crisis única no provocada, el riesgo de presentar otra es del 40-52% (Berg y Shinnar 1991); después de 2 crisis no provocadas, la probabilidad de tener otra en los siguientes 4 años es de 73% (Hauser *et al.* 1998). Sin embargo, especificar un nivel de riesgo de recurrencia para cuantificar el concepto de predisposición duradera fue sumamente difícil para el grupo de trabajo de la ILAE. El valor definido de 60% constituye una orientación aproximada más que un punto de corte (Fisher *et al.* 2014).

Un paciente puede presentar una única crisis no provocada después de una lesión cerebral remota, como un ACV, una meningoencefalitis infecciosa o un traumatismo. Este tipo de paciente tendría un riesgo de presentar una segunda crisis no provocada comparable al de presentar nuevas crisis después de 2 crisis no provocadas (Hesdorffer *et al.* 2009). Cuando 2 personas con un historial de al menos una crisis no provocada presentan el mismo riesgo elevado de presentar otra crisis, hay razones para sostener que ambas presentan epilepsia (Fisher *et al.* 2014).

El grupo de trabajo de ILAE consideró que era poco razonable que el médico que trata a los pacientes tenga que asumir la responsabilidad de determinar con precisión el riesgo de crisis futuras (Fisher *et al.* 2014). En ausencia de información clara al respecto, o incluso disponiendo de dicha información, la definición por defecto de la epilepsia se origina en una segunda crisis no provocada. Por otra parte, también se considerará epilepsia si hubiera información disponible indicando que el riesgo de una segunda crisis supera el umbral habitualmente considerado como epilepsia (alrededor del 60%) (Fisher *et al.* 2014).

De acuerdo al conocimiento de este autor, en Medicina Veterinaria no hay datos que estimen el riesgo de recurrencia de las crisis. En todo caso es necesario enfatizar nuevamente la necesidad de investigar, una vez reconocida la epilepsia, to-

das sus causas probables para intentar establecer un diagnóstico etiológico precoz, porque solo así es posible estimar de modo aproximado el riesgo real de recurrencia de las crisis.

En muchos casos las epilepsias estructurales pueden presentar convulsiones tónico-clónicas generalizadas (TCG) en animales adultos jóvenes como único signo de anormalidad estructural intracraneana siendo el resto del examen neurológico normal, simulando una EI clásica. En un trabajo se ha comunicado que el 72% de los perros con neoplasias cerebrales tuvieron examen neurológico normal en la primera consulta, a pesar de los antecedentes de convulsiones. De ellos, el 80% presentó más tarde deficiencias persistentes, por lo regular dentro de los 3 meses posteriores (Foster *et al.* 1988). Por lo tanto, en perros que presentan convulsiones por primera vez después de los 5 años de edad, en forma independiente de otras anormalidades asociadas al examen neurológico, debe sospecharse fuertemente la presencia de una epilepsia estructural, y orientar los esfuerzos hacia un diagnóstico precoz.

De este modo, en opinión de este autor, debería incluirse en la definición que el riesgo de recurrencia se incrementa a medida que aumenta la edad de aparición de la primera crisis porque, a mayor edad, hay más probabilidades de hallar epilepsias de causa estructural (Pellegrino *et al.* 2011b). El riesgo también se eleva en función de la presencia de signos interictales permanentes.

## 2.5. Síndrome epiléptico

No tiene mucho sentido pensar que el individuo que tiene un síndrome epiléptico no tiene una epilepsia verdadera (Berg *et al.* 2010). Si hay suficiente evidencia como para establecer la existencia de un síndrome epiléptico, debe considerarse que el individuo en cuestión tiene epilepsia, aun cuando el riesgo de recurrencia sea bajo (Fisher *et al.* 2014).

Un *síndrome epiléptico* es un trastorno epiléptico caracterizado por un conjunto de signos y síntomas que habitualmente ocurren juntos

y que incluyen el tipo de crisis, etiología, anatomía, factores precipitantes, edad de comienzo, gravedad, cronicidad, relación con el ciclo circadiano y, a veces, el pronóstico (Commission on Classification and Terminology, ILAE 1989). El reconocimiento y la definición de distintos síndromes epilépticos ha dado una nueva dimensión al estudio de las epilepsias al resaltar, junto a síntomas y signos clínicos y hallazgos electroencefalográficos, el valor de otros exámenes complementarios (por ej., la tomografía axial computada –TAC– y las imágenes por resonancia magnética –IRM–), destacando así la investigación etiológica. Actualmente la epilepsia humana comprende más de 40 síndromes, especificando edad de inicio, respuesta a estímulos, características de las crisis y de las anormalidades EEG (Ekenstedt *et al.* 2012).

En lo que concierne a la Medicina Veterinaria, de acuerdo a la clasificación ILAE del año 2010 (Berg *et al.* 2010) son pocas las entidades que tienen una alta especificidad sindrómica: la Epilepsia Benigna Juvenil Familiar recesiva –EBJF– del Lagotto Romagnolo (Jokinen *et al.* 2007; Seppala *et al.* 2011) constituye un verdadero síndrome electroclínico. La Necrosis Hipocampal Felina (Brini *et al.* 2004; Fatzer *et al.* 2000; Pakozdy *et al.* 2011; Schmied *et al.* 2008; Schrieffl *et al.* 2008; Vanhaesebrouck *et al.* 2012) es un claro ejemplo de constelación distintiva. Sin embargo, aun cuando carezcan de un patrón electroclínico característico, deberían considerarse claramente como síndromes epilépticos con causa estructural aquellos casos en los que, por ejemplo, un animal de más de 6 años presenta un cuadro convulsivo de inicio agudo y curso progresivo, con signos clínicos interictales permanentes como alteraciones en las maniobras posturales o en los nervios craneanos. El resto de las EI clásicas de perros y gatos quedarían incluidas en el grupo menos específico de las epilepsias de causa desconocida (Ekenstedt *et al.* 2012; Pakozdy *et al.* 2014; Pellegrino 2015; Podell 2013; Rentmeister 2013; Wahle *et al.* 2014), si satisficieran los requisitos establecidos en la definición.

## 2.6. El concepto de Epilepsia controlada y Epilepsia Refractaria deberían incluirse en la definición práctica

Si bien el tratamiento anticonvulsivante apunta a la eliminación completa de las crisis epilépticas, un objetivo más realista es la disminución de su frecuencia e intensidad sin causar efectos colaterales indeseables que disminuyan la calidad de vida del animal (LeCouteur 1998; Pellegrino 1999, 2014; Quesnel *et al.* 1997; Thomas 2000). Este concepto debe tenerse muy presente cuando se inicia la terapia antiepiléptica, y transmitirlo claramente al propietario porque las falsas expectativas acerca de la curación completa de un individuo epiléptico pueden afectar los resultados del tratamiento.

Se considera que la epilepsia en un individuo en tratamiento se encuentra *aceptablemente controlada* cuando las crisis ocurren con un intervalo interictal superior a las 8 semanas (LeCouteur 1998; Pellegrino 1999, 2014; Quesnel *et al.* 1997) y, de hecho, este control se alcanza en la mayoría de los animales. Sin embargo se ha comunicado que, aunque la terapia anticonvulsivante reduce la frecuencia y gravedad de las convulsiones, más del 30% de los perros son refractarios al tratamiento (Pellegrino 1999; Thomas 2000; Cochrane 2007; Thomas y Dewey 2008), aun utilizando combinaciones de DAEs (Schwartz-Porsche *et al.* 1985, Schwartz-Porsche y Jürgens 1991, O'Brien *et al.* 1997; Podell 1998, Munana 2004). Es sumamente importante que el propietario conozca esta información. En nuestra experiencia (Pellegrino *et al.* 2011a), los perros refractarios al tratamiento inicial constituyen el 33-35% de los animales. En forma general, el 20% de los perros epilépticos refractarios a las DAEs iniciales son también refractarios a las DAEs de combinación, y el 50% los perros epilépticos refractarios al menos a 2 DAEs también son refractarios al agregado de una tercera (Pellegrino *et al.* 2011a).

En el año 2010, la ILAE impulsó un consenso sobre este tema según el cual se considera

refractario a la terapia médica a todo paciente en el que se hayan utilizado al menos 2 DAEs indicadas para el tipo de crisis y en la dosis adecuada, en régimen de monoterapia o de politerapia, sin que se haya alcanzado un estado libre de crisis (Kwan *et al.* 2010).

Llama la atención, sin embargo, el hecho de que el consenso citado no contempló la implementación de un método capaz de garantizar de manera fiable el cumplimiento terapéutico antes de la categorización de un enfermo como refractario o no (Kwan *et al.* 2010). En la actualidad se desconoce la importancia que puede llegar a tener la falta de adhesión al tratamiento en la ausencia de control de las crisis en estos enfermos. Es decir, no se sabe si estos enfermos, de acuerdo a los criterios de la ILAE-2010, podrían ser en realidad 'pseudorefractarios' debido a la falta de adhesión terapéutica (Serrano-Castro *et al.* 2011). Esta circunstancia podría estar ligada a niveles séricos subterapéuticos de DAEs, que no solamente afectan el estado de la clasificación de los pacientes, sino que ponen en riesgo su salud por ser uno de los factores que pueden desencadenar un EE (Platt y Hagg 2002).

Por estos motivos, en la opinión de este autor, es más adecuado considerar *refractarios al tratamiento a aquellos individuos en los que persisten las crisis con un intervalo interictal inferior a 8 semanas, a pesar de poseer concentraciones plasmáticas de las DAEs dentro del rango terapéutico* (Quesnel *et al.* 1997; LeCouteur 1998; Pellegrino 1999, 2006), o a *los animales en los que se produjo un control insatisfactorio de las crisis a pesar de un tratamiento adecuado, con las máximas dosis toleradas y efectos adversos aceptables* (Ferraro 1997; Pellegrino 1999, 2003; Pellegrino *et al.* 2011a).

El concepto de epilepsia refractaria es sumamente importante para considerar el empleo de politerapia ante el fracaso del tratamiento inicial, y porque en este tipo de pacientes las expectativas de control de las crisis son diferentes. En ellos, el beneficio de la terapia

combinada se evalúa comparando la historia de convulsiones durante un período de tiempo comprendido entre los 3 o 4 meses anteriores al tratamiento combinado y los 3 o 4 meses posteriores al mismo (Von Klopman *et al.* 2007). Debe determinarse la Diferencia en la Frecuencia de Convulsiones (DFC), obtenida a partir de la diferencia entre el número de convulsiones antes y después del tratamiento combinado, calculada en el mismo período de observación; y el Porcentaje de Reducción en la Frecuencia de Convulsiones (% RFC), resultado del cociente entre la DFC y el número de convulsiones antes del tratamiento combinado, multiplicado por 100 (Podell 1996). Se considera una buena respuesta a la terapia combinada cuando se cumplen uno o más de los siguientes criterios: a) un %RFC de al menos el 50% (Knowles 1998; Govendir *et al.* 2005; Platt *et al.* 2006; von Klopman *et al.* 2007); b) una reducción de la intensidad y la duración de las convulsiones, y una disminución en el tiempo de recuperación posictal, parámetros evaluados de acuerdo a las observaciones de los propietarios (Govendir *et al.* 2005; von Klopman *et al.* 2007); c) un aumento del intervalo interictal (Govendir *et al.* 2005).

Antes de clasificar a un paciente como verdaderamente refractario al tratamiento es esencial la reconsideración del diagnóstico y el análisis crítico de la terapia realizada. Los factores en el diagnóstico que afectan el control de las epilepsias incluyen errores en el reconocimiento de la crisis; errores en la clasificación del tipo de epilepsia; presencia de enfermedades cerebrales progresivas; o presencia de factores precipitantes. En este sentido, se debe volver a realizar una reevaluación diagnóstica, especialmente si la única manifestación clínica son crisis parciales, porque muchas veces pueden confundirse con crisis no epilépticas, ni siquiera neurogénicas. En base a los eventuales nuevos hallazgos, se realizará una nueva clasificación de la crisis o del síndrome epiléptico, haciendo hincapié en las consideraciones etiológicas y realizando es-

tudios complementarios adicionales. Si siguiera en pie el diagnóstico de EI clásica, es fundamental la revisión del tratamiento realizado en lo que se refiere a las DAE utilizadas, sus dosis y su concentración en plasma. Los factores en el tratamiento que afectan el control de las crisis son la elección incorrecta del fármaco; empleo de dosis inadecuadas; asociación inapropiada de fármacos; interacciones farmacocinéticas; coexistencia de otras enfermedades; carencia de información al propietario. Muchas DAEs de uso corriente en medicina humana no son efectivas en los perros (Berendt 2004; Ferraro 1997; Pellegrino 1999, 2003).

## 2.7. Resolución de la epilepsia

La epilepsia, una vez diagnosticada, perdura por toda la vida? La actual definición no contempla el hecho que la enfermedad pueda desaparecer (Fisher *et al.* 2014). En Medicina Humana, muchos médicos, pacientes y familiares consideran la epilepsia como una cosa del pasado cuando ya no hay crisis y no se toma medicación antiepiléptica. El grupo de trabajo de ILAE quiso eliminar el estigma continuo asociado a un diagnóstico de epilepsia de por vida (Fisher *et al.* 2014).

Es poco claro si un paciente que ha estado libre de crisis durante varios años, con o sin tratamiento o con niveles séricos subterapéuticos de DAEs, sigue padeciendo epilepsia. Lo mismo ocurre con los pacientes humanos con epilepsia del lóbulo temporal mesial que no han presentado crisis ni recibido medicación durante 10 años tras la resección del hipocampo esclerótico (Fisher *et al.* 2014), o con gatos operados de meningiomas que no han presentado crisis ni recibido medicación durante los últimos 2 años.

La ausencia de crisis durante intervalos prolongados puede ser resultado de alguna de las diferentes circunstancias subyacentes. El riesgo de recurrencia depende del tipo de epilepsia, la edad, el síndrome, la etiología y otros muchos factores.

En Medicina Humana, 3 de las epilepsias más comunes de los niños son la Epilepsia Rolándica Benigna (o Epilepsia Benigna de la Infancia con Puntas Centrotemporales), el síndrome de Panayiotopoulos, y la Epilepsia de Ausencia Infantil (de su sigla en inglés, CAE). Los 3 síndromes comparten una característica fundamental, que es la remisión después de los 10 años (Roger *et al.* 2005). En Medicina Veterinaria, en el Lagotto Romagnolo se observa una epilepsia benigna juvenil familiar recesiva (de su sigla en inglés, BFJE) que comienza entre las 5 y las 9 semanas de vida y remite típicamente a los 4 meses de edad (Jokinen *et al.* 2007; Seppala *et al.* 2011).

El grupo de trabajo de ILAE buscó una definición que permitiese poner fin a la carga que supone la epilepsia. La literatura médica utiliza el término *remisión* para designar la suspensión de la enfermedad, pero este término no es bien comprendido por la población general y, además, la remisión no indica ausencia de enfermedad. El término *curación* implica que el riesgo de futuras crisis no es mayor que el de la población basal no afectada, pero con antecedentes de epilepsia nunca se alcanza un nivel de riesgo tan bajo. Por este motivo el grupo de trabajo de ILAE adoptó el término *epilepsia resuelta*. Decir que la epilepsia está resuelta implica que el individuo afectado ya no presenta epilepsia, aunque no hay ninguna garantía de que la enfermedad no vuelva a aparecer (Fisher *et al.* 2014).

El riesgo de recurrencia de las crisis tras haber sufrido crisis no provocadas disminuye con el tiempo, aunque nunca llega a alcanzar el nivel de las personas que nunca han sufrido una crisis. La mayoría de las recidivas son precoces. Tras una única crisis no provocada, entre el 80% (Hart *et al.* 1990; Neligan *et al.* 2012) y el 90% (Lindsten *et al.* 2001) de las personas que presentaron una segunda crisis lo hicieron en el plazo de 2 años. En un estudio (Hauser *et al.* 1998), las crisis posteriores a una segunda crisis no provocada se produjeron en el plazo de 4 años, y en nin-

gún caso en los 3 años siguientes, lo que sugiere que el riesgo podría no ser cero, pero sí bajo.

No existen datos suficientes sobre el riesgo de recurrencia de las crisis después de no haber presentado crisis y no haber recibido medicación durante periodos de tiempo prolongados (Fisher *et al.* 2014). Algunos especialistas consideran que en un paciente que está libre de crisis por 5 años la epilepsia aún está presente, pero en remisión (Neligan *et al.* 2012). Las recidivas tardías son poco frecuentes después de 5 años (Lossius *et al.* 2008). Pasados 10 años sin medicación antiepiléptica es probable que el riesgo anual de crisis sea sumamente bajo (Chadwick *et al.* 1996).

Los médicos deberán determinar caso por caso si la epilepsia se ha resuelto. El grupo de trabajo ILAE optó por definir la epilepsia como *resuelta* en aquellos sujetos que presentan un *síndrome epiléptico dependiente de la edad y han superado la edad correspondiente, y en los que se han mantenido sin crisis durante los últimos 10 años sin tomar medicación antiepiléptica desde hace al menos 5 años* (Fisher *et al.* 2014).

En Medicina Veterinaria, de acuerdo a la experiencia de este autor, existen casos de EIs clásicas resueltas, en los que se ha ido retirando gradualmente la medicación hasta suspenderla (25% de la dosis cada 2 meses) después de un período libre de crisis de 24 meses, y no ha habido recidivas después de un seguimiento de otros 24 meses (datos no publicados). Se han comunicado conclusiones similares en un estudio realizado en Labrador Retriever, en el que el 24% de los individuos presentó remisión de los signos clínicos después de 2 años de seguimiento (Berendt *et al.* 2002). En otro estudio sobre 30 gatos con trastornos epilépticos, luego del tratamiento 7 de ellos no tuvieron más convulsiones (Quesnel *et al.* 1997). La consideración del tiempo (2 años) es totalmente arbitraria, y está sujeta a reformulación de acuerdo a futuras evidencias aunque, al igual que otros autores, la consideramos adecuada de acuerdo al tiempo de vida de los perros y gatos (Berendt *et al.* 2002).

### 3. IMPLICACIONES EN EL TRATAMIENTO ANTICONVULSIVANTE

El diagnóstico de epilepsia después de una sola crisis epiléptica con un alto riesgo de recurrencia no necesariamente determina el inicio del tratamiento anticonvulsivante (LeCouteur 1998; Fisher *et al.* 2014; Pellegrino *et al.* 2011a). Aunque la definición establecida por el grupo de trabajo de la ILAE brinda un soporte como para hacerlo, la decisión terapéutica es relativamente independiente del diagnóstico.

Vale decir que el diagnóstico de epilepsia y la decisión de iniciar el tratamiento antiepiléptico son dos asuntos diferentes, aunque obviamente relacionados. Muchos médicos deciden tratar por un tiempo determinado las convulsiones sintomáticas agudas, aunque no constituyan una verdadera epilepsia (Fisher *et al.* 2014); en estos casos debería optarse por una DAE sin largos períodos de acumulación (Pellegrino *et al.* 2011a). Al contrario, muchos pacientes con crisis leves a intervalos largos no son tratados aun cuando el diagnóstico de epilepsia está fuera de discusión (Fisher *et al.* 2014; Pellegrino *et al.* 2011a).

Como consigna general, debe tenerse en cuenta que la terapia anticonvulsivante está indicada en forma primaria en animales con EI clásica o en Epilepsias de causa desconocida. Las crisis resultantes de desórdenes cerebrales estructurales requieren terapia adicional, médica y/o quirúrgica, que variará según la causa de la enfermedad. Debería evitarse el uso de anticonvulsivantes cuando las crisis son reactivas o provocadas; en estos casos la terapia debe dirigirse hacia la causa primaria de la convulsión (Russo 1993; Thomas 1996; Shell 1997; LeCouteur 1998; Pellegrino 1999). La presencia de una crisis cerebral como manifestación clínica no es indicio inequívoco de EI, y en muchas patologías convulsivas el tratamiento con determinadas DAEs puede llegar a producir más efectos adversos que beneficios. Por ese motivo, antes de iniciar una terapia antiepiléptica es fundamental una adecuada aproximación

al diagnóstico en búsqueda de cualquier enfermedad primaria extracraneana o intracraneana (LeCouteur 1989, 1998; Thomas y Dewey 2008, 2010; Pellegrino *et al.* 2011a).

El comienzo del tratamiento en la EI clásica debe ser considerado en cada caso en particular, dependiendo de los deseos, las necesidades del paciente en el caso de la Medicina Humana (Fisher *et al.* 2014), o del propietario en el caso de la Medicina Veterinaria; la relación costo-beneficio; y las opciones terapéuticas disponibles. El médico debe evaluar la posibilidad de evitar una segunda crisis contra los efectos secundarios relacionados al tratamiento anticonvulsivante y los costos que representa para el paciente (Pellegrino 1999, 2003; Pellegrino *et al.* 2011a).

El tratamiento se realiza en aquellos perros que presentan 1 o 2 convulsiones, de acuerdo al riesgo de recurrencia estimado (según la nueva definición) con un intervalo interictal inferior a 8 semanas (LeCouteur 1989, 1998; Knowles 1998; Thomas 2000; Pellegrino 1999; Pellegrino *et al.* 2011a); si es posible acceder a un electroencefalograma, la presencia de ondas anómalas también motiva el inicio de la terapia (Pellegrino 1999; Pellegrino *et al.* 2011a). Algunos autores sostienen que se debe iniciar el tratamiento a partir de la primera o segunda convulsión, independientemente del intervalo interictal considerando la posible ocurrencia del fenómeno de kindling, observado en modelos experimentales (Brandt *et al.* 2004; Schmidt y Löscher 2005). De acuerdo a nuestra experiencia el 24% de los perros epilépticos no requiere tratamiento, con un seguimiento de 12 a 28 meses después de la primera crisis (Pellegrino *et al.* 2011a), evitando de esta forma los efectos adversos de las DAEs clásicas.

Entre los factores que influyen la elección de la DAE se incluyen el estado general del paciente, el costo del fármaco, la frecuencia de dosificación, su toxicidad, el poder adquisitivo y el estilo de vida de los propietarios, y las características clínicas particulares de cada caso en lo que se refiere al tipo de crisis, al patrón

convulsivo y a las características físicas propias del paciente (Cochrane 2007; Platt 2008; Pellegrino *et al.* 2011a). De acuerdo a la experiencia del autor, el tratamiento que no se ajusta a las posibilidades y necesidades del propietario está irremediablemente condenado al fracaso.

#### 4. ALGUNAS CONSIDERACIONES EN RELACIÓN A LA DEFINICIÓN PRÁCTICA

Desde la perspectiva del médico clínico y del veterinario no especializado, la nueva definición práctica que relaciona la epilepsia con una probabilidad predefinida de recurrencia de las crisis aporta claridad y pertinencia clínica al proceso de reconocimiento de la enfermedad (Fisher *et al.* 2014). Sin embargo, la aplicación óptima de esta definición exige conocimientos diagnósticos e interpretativos especializados (especialmente por lo que se refiere al reconocimiento de las crisis epilépticas, la valoración de los riesgos de recurrencia o al diagnóstico de los síndromes).

La falta de entrenamiento en el reconocimiento de las crisis por parte de los veterinarios no especializados es uno de los principales factores que impide un correcto diagnóstico de epilepsia. En un estudio reciente se investigó el nivel de acuerdo, estimado por el índice  $\kappa$  (kappa), entre veterinarios especialistas y no especialistas en la descripción y clasificación de eventos paroxísticos mostrados en videos, sin conocer el resultado de ningún estudio diagnóstico. El nivel de acuerdo para el reconocimiento de crisis epilépticas fue bajo ( $\kappa$ : 0,44), con valores más altos para las convulsiones TCG ( $\kappa$ : 0,60), y más bajos para las crisis focales ( $\kappa$ : 0,30) (Packer *et al.* 2015).

Además de la dificultad que puede representar el reconocimiento de las crisis epilépticas focales como uno de los signos clínicos de EI, se debe considerar que existen patologías no epilépticas, que cursan con signos clínicos similares a las crisis epilépticas y que pueden confundir el diagnóstico neuroanatómico. Tal es el

caso de la mioclonía familiar refleja del Labrador retriever, el síndrome de hipertonicidad del terrier escocés (calambres del scotty), el síndrome de hipertonicidad del Cavalier King Charles spaniel, el síndrome de calambres epileptoides canino, o el síndrome idiopático de balanceo de cabeza (mioclonía repetitiva postural), por citar algunos ejemplos (Pellegrino 2014b). En estos casos el EEG sería de suma utilidad para facilitar el procedimiento diagnóstico (Packer *et al.* 2015; Potschka *et al.* 2013; Pakozdy *et al.* 2014).

Cuando hay dudas, los médicos no especializados deben considerar la posibilidad de derivar al paciente a un centro especializado con experiencia en el diagnóstico de la epilepsia. Aun así pueden existir situaciones en las que la información es limitada en casos que parecen epilepsia pero no se dispone de la descripción de las crisis u otros datos fundamentales y no esté claro el diagnóstico neuroanatómico, incluso para el neurólogo (Fisher *et al.* 2014). Una forma de dar respuesta a estas circunstancias sería definir un estado denominado *epilepsia probable* (o *posible*). En Medicina Humana este enfoque se ha utilizado con otras enfermedades, como la esclerosis múltiple con los criterios McDonald (Polman *et al.* 2011), la esclerosis lateral amiotrófica con los criterios de El Escorial (Beghi *et al.* 2002), la migraña (Silberstein *et al.* 2007) o la demencia vascular (Tang *et al.* 2004). El grupo de trabajo de ILAE consideró útil la definición de *epilepsia probable*, pero teniendo en cuenta que este concepto no debe llevar a interrumpir de ningún modo los procedimientos necesarios para alcanzar el diagnóstico, y que deberán realizarse más valoraciones en el futuro para que esta definición llegue a ser coherente y útil en la práctica clínica (Fisher *et al.* 2014).

La definición práctica permite un reconocimiento precoz de la epilepsia, especialmente útil para prevenir los riesgos innecesarios provocados por las potenciales lesiones físicas resultantes de las crisis recurrentes en aquellos pacientes en los que se estime un alto riesgo de

recurrencia, o el deterioro neurológico por la progresión de la epilepsia en aquellos que presenten causas estructurales (Fisher *et al.* 2014).

La definición de epilepsia afectará al reconocimiento precoz y al tratamiento de esta enfermedad tanto en las sociedades ricas como en las sociedades escasas en recursos. Una de las preocupaciones del grupo de trabajo de ILAE fue que la definición de la epilepsia pueda aplicarse de forma generalizada, sin necesidad de recurrir a costosos recursos tecnológicos de los que no siempre se puede disponer (Fisher *et al.* 2014). En Medicina Veterinaria, existe en la práctica una debilidad inherente al diagnóstico que solamente se solucionará cuando las pruebas genéticas se encuentren disponibles (Pakozdy *et al.* 2014; Wahle *et al.* 2014). Y, más elemental y realista aún, cuando los métodos de diagnóstico complementario adecuados estén al alcance de cualquier veterinario clínico en cualquier sitio del mundo que, mientras tanto, dependerá en forma exclusiva de una exhaustiva anamnesis, un correcto examen neurológico, el control evolutivo del paciente y la observación de la respuesta al tratamiento (Pellegrino 2014c) para llegar, en el mejor de los casos, a un diagnóstico altamente presuntivo (Pellegrino *et al.* 2011b). Por este motivo es necesario protocolizar de manera práctica el reconocimiento de la epilepsia, más allá de su diagnóstico etiológico, para tomar decisiones integrales de acuerdo al riesgo de recurrencia de las crisis y a la presencia de un síndrome epiléptico de causa estructural.

## 5. CONCLUSIÓN

Anteriormente la epilepsia se definía por la presencia de 2 crisis no provocadas con un intervalo de separación de al menos 24 horas. La definición práctica revisada implica que también se puede considerar la presencia de epilepsia tras una sola crisis no provocada en aquellos sujetos que presentan otros factores asociados a una alta probabilidad de reducción persistente del umbral de crisis y que, por lo tanto, presen-

tan un alto riesgo de recurrencia. Este riesgo debería ser equivalente al riesgo de recurrencia de una tercera crisis en los pacientes con 2 crisis no provocadas, que es de aproximadamente el 60%. Este nivel de riesgo es el que se presenta en caso de lesiones estructurales remotas como ACV, infección del SNC, ciertos tipos de traumatismos cerebrales, meningoencefalitis inmunomediadas, síndromes epilépticos específicos, o en presencia de otros factores de riesgo como el debut de las crisis con un EE.

La nueva definición es más complicada que la antigua. En Medicina Humana hay pocos estudios que ofrezcan información detallada sobre el riesgo de recurrencia de las crisis. Por este motivo la mayoría de las epilepsias se establecerán necesariamente en base al registro de 2 crisis no provocadas. A medida que se tenga más información sobre el riesgo de recurrencia para cada etiología, la aplicación de las definiciones de epilepsia ganará en precisión y utilidad.

Si bien la definición práctica permite un reconocimiento precoz de la epilepsia, siempre debe recordarse que esta enfermedad incluye un conjunto de trastornos que deben tratar de ser identificados utilizando los métodos complementarios disponibles más adecuados en cada caso, en base a un protocolo diagnóstico lógico y coherente.

El diagnóstico de epilepsia y la decisión de iniciar el tratamiento antiepiléptico son dos asuntos diferentes. La terapia anticonvulsivante está indicada en forma primaria en EI clásica o en Epilepsia de causa desconocida. Las crisis resultantes de desórdenes cerebrales estructurales requieren terapia específica.

El tratamiento se realiza en aquellos perros que presentan 1 o 2 convulsiones, de acuerdo al riesgo de recurrencia estimado, con un intervalo interictal inferior a 8 semanas. Se considera que la epilepsia en un individuo en tratamiento se encuentra aceptablemente controlada cuando las crisis ocurren con un intervalo interictal superior a las 8 semanas. Se considera refractarios al tratamiento aquellos individuos en los que persisten



las crisis con un intervalo interictal inferior a 8 semanas, a pesar de poseer concentraciones plasmáticas de las DAE dentro del rango terapéutico, o a los animales en los que se produjo un control insatisfactorio de las crisis a pesar de un tratamiento adecuado, con las máximas dosis toleradas y efectos adversos aceptables.

La epilepsia no tiene que durar necesariamente toda la vida y, en Medicina Humana, se considera resuelta si el paciente lleva 10 años sin crisis y no ha recibido fármacos antiepilépticos durante al menos los últimos 5 años, o cuando ha superado la edad de un síndrome epiléptico dependiente de la edad. En Medicina Veterinaria se considera resuelta cuando han transcurrido al menos 2 años libres de crisis, teniendo en cuenta el período de vida de los perros y gatos.

En cualquier caso, es de vital importancia que el propietario disponga de toda la información posible. En una enfermedad crónica, que probablemente requiera mediación durante toda la vida del animal, es crítico que el encargado de administrar la terapia y realizar los controles periódicos que requiere la epilepsia conozca los pormenores de la enfermedad con la que va a tener que convivir a partir del diagnóstico. Esta variable, sin lugar a dudas, es una de las más importantes para garantizar los resultados del tratamiento.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ASADI-POOYA AA. 2005. Drug compliance of children and adolescents with epilepsy. *Seizure*; 14:393-5.
- BATEMAN SW, PARENT JM. 1999. Clinical findings, treatment and outcome with acute status epilepticus or cluster seizures: 156 cases (1990-1995). *J Am Vet Med Assoc*;215:1463-1468.
- BEGHI E, BALZARINI C, BOGLIUN G, et al. 2002. Reliability of the El Escorial diagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology*;21:265-270.
- BERENDT M, GRAM L. 1999. Epilepsy and Seizure Classification in 63 Dogs: A Reappraisal of Veterinary Epilepsy Terminology. *J Vet Intern Med*; 13:14-20
- BERENDT M, GREDAL H, PEDERSEN LG, et al. 2002. A Cross-sectional study of epilepsy in Danish Labrador Retrievers: Prevalence and selected risk factors. *J Vet Int Med*; 16: 262-268
- BERENDT M. 2004. Epilepsy. En: Braund's Clinical Neurology in Small Animals: Localization, Diagnosis and Treatment. Eds.: Vite CH, Brund KG. <http://www.ivis.org>.
- BERG AT, BERKOVIC SF, BRODIE MJ, et al. 2010. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*;51:676-685.
- BERG AT, SHINNAR S. 1991. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology*; 41:965-972.
- BIELFELT S.W., REDMAN H.C., MCCLELLAN R.O. 1971. Sire- and sex-related differences in rates of epileptiform seizures in a purebred beagle dog colony. *Am J Vet Res*; 32: 2039-2048.
- BLACKWELL B. 1973. Patient compliance. *N Engl J Med*; 289:249-52.
- Berendt M., Gram L. 1999. Epilepsy and Seizure Classification in 63 Dogs: A Reappraisal of Veterinary Epilepsy Terminology. *J Vet Intern Med*; 13:14-20
- BOLLINGER-SCHMITZ K., KLINE K. 2000. An overview of canine idiopathic epilepsy for the small animal practitioner. *Iowa, Iowa State Univers Vet*; 62: 23-29.
- BRANDT C, EBERT U., LOSCHER W. 2004. Epilepsy induced by extended amygdala-kindling in rats: lack of clear association between development of spontaneous seizures and neuronal damage. *Epilepsy Res*; 62:135-156.
- BRINI E, GANDINI G, CRESCIO I, FATZER R, CASALONE C. 2004. Necrosis of hippocampus and piriform lobe: clinical and neu-

- ropathological findings in two Italian cats. *J Fel Med and Surg*; 6(6):377-381.
- BUCK D, JACOBY A, BAKER GA, CHADWICK DW. 1997. Factors influencing compliance with antiepileptic drug regimes. *Seizure*; 6:87-93.
- CAMFIELD P, CAMFIELD C. 2012. Unprovoked status epilepticus: the prognosis for otherwise normal children with focal epilepsy. *Pediatrics* 2012;130:e501-e506.
- CHADWICK D, TAYLOR J, JOHNSON T. 1996. Outcomes after seizure recurrence in people with well-controlled epilepsy and the factors that influence it. The MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Group. *Epilepsia*;37:1043-1050.
- CHANDLER K. 2006. Canine epilepsy: What can we learn from human seizure disorders? *Vet J*; 72(2):207-17.
- CHANG Y, MELLOR DJ, ANDERSON TJ. 2006. Idiopathic epilepsy in dogs: owner's perspectives on management with phenobarbitone and/or potassium bromide. *J Small Anim Pract*; 47: 574-581.
- CHEN J, WASTERLAIN C. 2006. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol*; 5:246-256.
- CHRISTENSEN J, VERTERGAARD M, OLSEN J, SIDENIUS P. 2007. Validation of epilepsy diagnosis in the Danish National Hospital Register. *Epilepsy Res*; 75: 162-70.
- COCHRANE SM. 2007. Update on seizures in the dog and cat. Proceedings of the 32nd World Small Animal Veterinary Association. pp 161-163. Sydney, Australia.
- COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. 1989. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*; 30:389-99.
- CRAMER JA, GLASSMAN, M. RIENZI V. 2002. The relationship between poor medication compliance and seizures. *Epilepsy Behav*; 3: 338-42.
- CUNNINGHAM JG, FARNBACH GV. 1988. Inheritance and Idiopathic Canine Epilepsy. *J Anim Hosp Assoc*; 24:421-423.
- EKENSTEDT KJ, PATTERSON EE, MICKELSON JR. 2012. Canine epilepsy genetics. *Mamm Genome*; 23 (1-2):28-39
- ENRIQUEZ M, SOTO M. 2006. Incumplimiento farmacológico en pacientes con epilepsia. *Rev Neurol*; 42: 647-54.
- EPILEPSY FOUNDATION. 2010. The importance of treatment compliance. URL: <http://www.epilepsyfoundation.org/about/treatment/medications/Compliance.cfm>. [07.12.2010].
- FATZER R, GANDINI G, JAGGY A, DOERR M, VANDELDELDE M. 2000. Necrosis of hippocampus and piriform lobe in 38 domestic cats with seizures: a retrospective study on clinical and pathologic findings. *J Vet Int Med*; 14(1):100-104.
- FERRARO SM. 1997. Epilepsias refractarias: criterios de refractariedad y pseudorefractariedad. *Krysis*, 2(3):5-10.
- FISCHER A, HYLMSMEYER V. 2013. Ätiologie und Pathogenese. En: Die idiopatische Epilepsie des hundes. Fischer A, Jurina K, Potshchka H, et al. (Eds.). Stuttgart, Enke Verlag; pp 11-25.
- FISHER RS, ACEVEDO C, ARZIMANOGLOU A, et al. 2014. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*; 55(4):475-482, 2014
- FISHER RS, BOAS WVE, BLUME W, et al. 2005. Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*;46:470-472.
- FISHER RS, LEPPIK I. 2008. Debate: When does a seizure imply epilepsy? *Epilepsia*;49(Suppl 9):7-12.
- FOSTER ES, CARRILLO JM, PATNAIK AK. 1988. Clinical signs of tumors affecting the rostral cerebrum in 43 dogs. *J Vet Intern Med*; 2:71-74.

- GIL-NAGEL A, MARIN, H. 2011. Lacosamida: una nueva generación en el tratamiento de la epilepsia. *Rev Neurol*; 52: 159-62.
- GOVENDIR M, PERKINS M, MALIK R. 2005. Improving seizure control in dogs with refractory epilepsy using gabapentin as an adjunctive agent. *Australian Vet J*; 83:602-608
- GUTIÉRREZ-MANJARREZ FA, GARCÍA-RAMOS G. 2010. Estado epileptico convulsivo en el adulto. *Rev Eviden Invest Clin*;3(1):26-36.
- HARDING G. 2004. The reflex epilepsies with emphasis on photosensitive epilepsy. *Suppl Clin Neurophysiol*; 57:433-438.
- HART YM, SANDER JW, JOHNSON AL, et al. 1990. National General Practice Study of Epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet*;336:1271-1274.
- HAUSER WA, RICH SS, LEE JR, et al. 1998. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med*;338:429-434.
- HESDORFFER DC, BENN EK, CASCINO GD, et al. 2009. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia*;50:1102-1108.
- HEYNOLD Y, FAISSLER D, STEFFEN F, JAGGY A. 1997. Clinical, epidemiological and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 Labrador Retrievers: a long-term study. *J Small Anim Pract*; 38, 7-14.
- HOLLIDAY T, CUNNINGHAM J, GUTNICK M. 1970. Comparative clinical and ELECTROENCEPHALOGRAPHIC STUDIES OF CANINE EPILEPSY. *EPILEPSIA*; 11: 281-292.
- JAGGY A, BERNARDINI M. 1998. Idiopathic epilepsy in 125 dogs: a long-term study. Clinical and electroencephalographic findings. *J Small Anim Pract*; 39: 23-29.
- JOKINEN TS, METSAHONKALA L, BERGAMASCO L, VIITMAA R, SYRJA P, et al. 2007. Benign familial juvenile epilepsy in lagotto romagnolo dogs. *J Vet Intern Med*; 21(3): 464-471.
- JONES RM, BUTLER JA, THOMAS VA, PEVELER RC, PREVETT M. 2006. Adherence to treatment in patients with epilepsy: associations with seizure control and illness beliefs. *Seizure*; 15: 504-8.
- JURINA K, VON KLOPMANN T, VOLK H. 2013. Diagnostik. En: *Die idiopatische Epilepsie des hundes*. pp 34-65. Eds.: Fischer A, Jurina K, Potschka H, et al. Stuttgart, Enke Verlag.
- KNOWLES K. 1998. Idiopathic epilepsy. *Clin Tech Small Anim Pract*; 13(3):144-151.
- KRAUSE SR, VAN ROOYEN FC, VAN VUUREN MVJ, JENKINS L. 2007. Non-compliance with treatment by epileptic patients at George Provincial Hospital. *South African Family Practice*; 49: 14.
- KWAN P, ARZIMANOGLU A, BERG AT, BRODIE MJ, ALLEN HAUSER W, MATHERN G, et al. 2010. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*; 51: 1069-77.
- KYNGAS H. 2001. Predictors of good compliance in adolescents with epilepsy. *Seizure*; 10: 549-53.
- LE COUTEUR RA, CHILD G. 1989. Clinical management of epilepsy of dogs and cats. *Problems in Vet MED*; 1: 578-584.
- LE COUTEUR R. 1998. Convulsiones. Resúmenes del XXIII Congreso de la Asociación Mundial de Medicina Veterinaria de Pequeños Animales Tomo II, pp. 445-449. Buenos Aires, Argentina.
- LICHT BG, LICHT MH, HARPER KM, LIN S, LUO Y, FERNANDEZ SAL. 2003. Clinical presentations of naturally occurring seizures: Similarities to human seizures. *Epilepsy Behav*; 3:460-470.
- LINDSTEN H, STENLUND H, FORSGREN L. 2001. Remission of seizures in a population-based adult cohort with a newly diagnosed unprovoked epileptic seizure. *Epilepsia*;42:1025-1030.

- LOSSIUS MI, HESSEN E, MOWINCKEL P, et al. 2008. Consequences of antiepileptic drug withdrawal: a randomized, double-blind study (Akershus Study). *Epilepsia*;49:455–463.
- MONTEIRO R, ADAMS V, KEYS D, PLATT SR. 2012. Canine idiopathic epilepsy: prevalence, risk factors and outcome associated with cluster seizures and status epilepticus. *J Small Anim Pract*;53:526–530.
- MOORE SA. 2014. Seizure and epilepsy in cats. *Veterinary Medicine: Research and reports*; 5:41-47
- MUNANA K, VITEK S, TARVER W, SAITO M, SKEEN T, SHARP N. *et al.* 2002. Use of vagal nerve stimulation as a treatment for refractory epilepsy in dogs. *J Am Vet Med Assoc*; 221: 977-983.
- MUNANA K. 2004. Managing the refractory epileptic. *Proceedings of the 22nd ACVIM forum*. pp 361-363. Minneapolis, USA.
- NELIGAN A, HAUSER WA, SANDER JW. 2012. The epidemiology of the epilepsies. *Handb Clin Neurol*;107:113–133.
- NIETO BARRERA M, PITA CALANDRE E. 1993. Epilepsias y síndromes epilépticos en el niño. Universidad de Granada.
- NIEDERMAYER E. 1993. Epileptic Seizure Disorders. En: Niedermayer E, Lopes da Silva F. (Eds.) *Electroencephalography*. William y Wilkins. Third edition, pp. 461-564.
- O'BRIEN PD, SIMPSON ST, LONGSHORE R, KROLL RA, GOETZE L. 1997. Nimodipine for treatment of idiopathic epilepsy in dogs. *J. Am. Vet Med. Assoc.*; 210: 1298-1301.1997.
- PACKER RMA, BERENDT M, BHATTI S, et al. 2015. Inter-observer agreement of canine and feline paroxysmal event semiology and classification by veterinary neurology specialists and non-SPECIALISTS. *BMC VETERINARY RESEARCH*; 11:39; DOI 10.1186/S12917-015-0356-2
- PAKOZDY A, GRUBER A, SNEISSL S, LESCHNIK M, HALASZ P, THALHAMMER JG. 2011. Complex partial cluster seizures in cats with orofacial involvement. *J Fel Med and Surg*;13(10):687–693.
- PAKOZDY A, HALASZ P, KLANG A. 2014. Epilepsy in Cats: Theory and Practice. *J Vet Intern Med*;28:255–263
- PATTERSON EE, DAY Y, MICKELSON JR, ROBERTS MC, MCVEY A, O'BRIEN D, JOHNSON GS, ARMSTRONG PJ. 2003. Clinical characteristics and inheritance of idiopathic epilepsy in Vizslas. *J Vet INT MED*; 17(3) 319-325.
- PELLEGRINO F. *Epilepsia y Síndromes Epilépticos III*. 1999. Diagnóstico, Pronóstico y Tratamiento de la Epilepsia y los Síndromes Epilépticos. *Selecciones Veterinarias*; Vol.7, Nº 6, 686-704
- PELLEGRINO F. 2002. Aspectos clínicos de los síndromes epilépticos en felinos. *Selecciones Veterinarias*; Vol.10, Nº 2, 138-141
- PELLEGRINO F. 2003. Epilepsia y Síndromes epilépticos. En: *El Libro de Neurología para la práctica clínica*. Eds.: Pellegrino F, Suraniti A, Garibaldi L. pp 255-280. Buenos Aires, Argentina, Intermédica.
- PELLEGRINO F, PACHECO E, VAZZOLER ML. 2011a. Características clínicas y respuesta al tratamiento de perros con epilepsia idiopática: 326 casos. *Revista Argentina de Neurología Veterinaria*; (2)1:129-144.
- PELLEGRINO F, PACHECO E, VAZZOLER ML. 2011b. Caracterización de los trastornos neurológicos en los perros: 1652 casos (marzo 2008-junio 2010). Parte I. *Revista Argentina de Neurología Veterinaria*; (2)1:78-96
- PELLEGRINO F. 2014a. Fisiopatología de los trastornos intracraneanos: Mecanismos epileptogénicos. En: *Las claves del diagnóstico neurológico para el veterinario clínico*. pp 148-153. Ed.: Pellegrino F. Buenos Aires, Intermédica.
- PELLEGRINO F. 2014b. Diagnóstico neuroanatómico. En: *Las claves del diagnóstico neurológico para el veterinario clínico*. pp 343-348. Ed.: Pellegrino F. Buenos Aires, Intermédica.

- PELLEGRINO F. 2014c. Diagnóstico diferencial: Categorización de enfermedades. En: Las claves del diagnóstico neurológico para el veterinario clínico. pp 351-354. Ed.: Pellegrino F. Buenos Aires, Intermédica.
- PELLEGRINO F. 2015. Epilepsia genética canina. *Revista Argentina de Neurología Veterinaria*; (4)1:71-86
- PLATT SR, HAGG M. 2002. Canine status epilepticus: a retrospective study of 50 cases. *J Small Anim Pract*;43:151-153.
- PLATT SR, ADAMS V, GAROSI LS, ABRAMSON CJ, PENDERIS J, DE STEFANI A, MATIASEK L. 2006. Treatment with gabapentin of 11 dogs with refractory idiopathic epilepsy. *Vet Rec*; 159 (26), 881-4.
- PLATT SR. 2008. Options for refractory epilepsy. *Proceedings of the 33rd World Small Animal Veterinary Association*. pp 161-163. Dublin, Ireland.
- PLATT S, GAROSI L. SEIZURES. 2012. En: *Small Animal Neurological Emergencies*. Platt S, Garosi L. Eds. London: Manson Publishing; pp155-172.
- PODELL M, FENNER WR, POWERS JD. 1995. Seizure classification in dogs from a nonreferral-based population. *J Am Vet Med Assoc*; 206:1721-1728.
- PODELL M. 1996. Seizures in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 26:779-809.
- PODELL M. 2013. Seizures. En: Platt S, Olby N. (Eds.) *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology*, 4th ed. Gloucester: John Wiley & Sons; pp 117-135.
- POLMAN CH, REINGOLD SC, BANWELL B, et al. 2011. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*; 69:292-302.
- POTSCHKA H, FISCHER A, VON RYDEN E-L, HYLMEYER V, BAUMGÄRTNER W. 2013. Canine epilepsy as a translational model? *Epilepsia*; 54(4):571-579, doi: 10.1111/epi.12138
- POZO C, ALONSO-MORILLEJO E, HERNANDEZ S. 2007. Diseño de una intervención psicosocial dirigida al incremento de la adherencia al tratamiento en pacientes crónicos. En: *Intervención psicosocial*. Blanco A, Rodriguez-Marin J, eds. Madrid, Pearson Prentice Hall. pp 75-101.
- QUESNEL DA, PARENT JM, MCDONELL W. 1997. Clinical management and outcome of cats with seizure disorders: 30 cases (1991-1993). *J Am Vet Med Assoc*; 210:72-77
- RAJNA P, SOLYOM A. 2011. Oligoepilepsy: a real entity or the benign form of epileptic disorder?. *Ideggyogy Sz*;64:344-349.
- RENTMEISTER K. 2013. Klinische Symptomatik. En: *Die idiopathische Epilepsie des hundes*. pp 28-33. Eds.: Fischer A, Jurina K, Potschka H, et al. Stuttgart Enke Verlag.
- ROGER J, BUREAU M, DRAVET C, GENTON P, TASSINARI CA, et al. 2005. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence (4th edition). John Libbey Eurotext. 616 p.
- RUSSO ME. 1993. Convulsiones. En: *Consultas en Medicina Interna Felina*. pp 551-555. Ed.: August, JR. Buenos Aires, Intermédica.
- SCHMIDT D, LOSCHER W. 2005. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia*; 46:858-87.
- SCHMIED O, SCHARF G, HILBE M, MICHAL U, STEFFEN KTF. 2008. Magnetic resonance imaging of feline hippocampal necrosis. *Vet Radiol and Ultrasound*; 49(4):343-349.
- SCHRIEFL S, STEINBERG TA, MATIASEK K, OSSIG A, FENSKE N, FISCHER A. 2008. Etiologic classification of seizures, signalment, clinical signs, and outcome in cats with seizure disorders: 91 cases (2000-2004). *J Am Vet Med Assoc*; 233(10):1591-1597.
- SCHWARTZ-PORSCHKE D, LÖSCHER W, FREY HH. 1985. Therapeutic efficacy of Phenobarbital and primidone in canine epilepsy: a comparison. *J Vet Pharmacol Therap*; 8:113-119

- SCHWARTZ-PORSCHKE D, JÜRGENS U. 1991. Wirksamkeit von Bromid bei den therapieresistenten Epilepsien des Hundes. *Tierärztliche Praxis*; 19:395-401
- SEPPALA EH, JOKINEN TS, FUKATA M, FUKATA Y, WEBSTER MT, et al. 2011. LGI2 truncation causes a remitting focal epilepsy in dogs. *PLoS Genet*; 7(7): e1002194. doi: 10.1371/journal.pgen.1002194.
- SERRANO-CASTRO PJ, POZO-MUÑOZ C, ALONSO-MORILLEJO E, MARTOS-MÉNDEZ MJ, BRETONES-NIETO B. 2011. Factores vinculados a la adhesión al tratamiento en pacientes con epilepsia refractaria y no refractaria. *Rev Neurol*; 53: 721-8.
- SHELL L. 1997. Convulsiones: aproximación al diagnóstico. *Selecciones Veterinarias*, Vol. 5, Nº 1, pp. 28-37.
- SHINNAR S, BERG AT, MOSHE SL, et al. 1990. Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Pediatrics*;85:1076-1085.
- SILBERSTEIN S, LODER E, DIAMOND S, et al. 2007. Probable migraine in the United States: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Cephalalgia*;27:220-229.
- STROINK H, BROUWER OF, ARTS WF, et al. 1998. The first unprovoked, untreated seizure in childhood: a hospital based study of the accuracy of the diagnosis, rate of recurrence, and long term outcome after recurrence. Dutch study of epilepsy in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;64:595-600.
- TAKAKI J, YANO E. 2006. Possible gender differences in the relationships of self-efficacy and the internal locus of control with compliance in hemodialysis patients. *Behav Med*; 32: 5-11.
- TANG WK, CHAN SS, CHIU HF, et al. 2004. Impact of applying NINDSAIREN criteria of probable vascular dementia to clinical and radiological characteristics of a stroke cohort with dementia. *Cerebrovasc Dis*;18:98-103.
- THOMAS W. 1996. Manejo de perros epilépticos. *Compend Educ Cont*; 1(2):87-95.
- THOMAS WB. 2000. Idiopathic epilepsy in dogs. *Vet. Clin North Am Small Anim Pract*; 30(1):183-205.
- THOMAS WB, DEWEY CW. 2008. Seizure and narcolepsy. En: *A Practical Guide to Feline and Canine Neurology*. Ed.: Dewey CW. 2nd ed. Ames, IA: Wiley-Blackwell; pp 237-259.
- THOMAS WB. 2010. Idiopathic epilepsy in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 40:161-179.
- VANHAESEBROUCK AE, POSCH B, BAKER S, PLESSAS IN, PALMER AC, CONSTANTINO-CASAS F. 2012. Temporal lobe epilepsy in a cat with a pyriform lobe oligodendroglioma and hippocampal necrosis. *J Fel Med and Surg*; 14(12):932-937.
- VILLANUEVA V, SANCHEZ-ALVAREZ JC, PENA P, et al. 2010. Treatment initiation in epilepsy: an expert consensus in Spain. *Epilepsy Behav*;19:332-342.
- VON KLOPMAN T, RAMBECK B, TIPOLD A. 2007. Prospective study of zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. *J Small Anim Pract*; 48:134-138
- WAHLE AM, BRÛHSCHWEIN A, MATIASSEK K, PUTSCHBACH K, WAGNER E, MUELLER RS, FISCHER A. 2014. Clinical Characterization of Epilepsy of Unknown Cause in Cats. *J Vet Intern Med*;28:182-188
- WERTHEIMER AL, SANTELLA TM. 2003. Medication compliance research: still so far to go. *J Appl Res Clin Exp Ther*; 3: 254-61.
- WILDEN JA, COHEN-GADOL AA. 2012. Evaluation of first nonfebrile seizures. *Am Fam Physician*;86:334-340.