

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE LOS TIPOS DE EPILEPSIA IDIOPÁTICA CANINA: ESTUDIO RETROSPECTIVO EN 258 PERROS

Clinical and epidemiological characterization of the types of canine idiopathic epilepsy. Retrospective study in 258 dogs

Pellegrino, F.C.; Blanco, C.

Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires. Chorroarín 280, CPA C1427CWA. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Autor para correspondencia: F.C. Pellegrino, fernando.pellegrino2@gmail.com

Tipo de artículo: Artículo original

Enviado: 16/08/2022

Aceptado: 22/02/2023

RESUMEN

El objetivo fue caracterizar clínica y epidemiológicamente distintos tipos de Epilepsia Idiopática Canina (EIC).

Se analizó la EIC en 258 perros, diagnosticados según los criterios del Grupo Internacional de Trabajo en Epilepsia Veterinaria (de su sigla en inglés, IVETF) 2015 (nivel I). Se excluyeron los perros con seguimiento <2 años, los que desarrollaron signos neurológicos interictales, y aquellos con antecedentes desconocidos. Se agruparon las razas por linaje genético en 5 grupos (origen asiático/africano; terriers/galgos/cazadores modernos; pastores; mastines; mestizos). Se clasificó la EIC en: focal (EICF); generalizada (EICG); y combinada focal y generalizada (EICCo) (Liga Internacional contra la Epilepsia, de su sigla en inglés, ILAE 2017). Se describió el resultado del tratamiento según los criterios IVETF 2015. Para cada tipo de epilepsia se analizó la asociación con las variables edad de inicio, sexo, estado reproductivo, peso, raza, grupos y respuesta al tratamiento, con un nivel de significación del 5%.

La EICG representó el 57,36% de los casos; la EICF el 30,23%, y la EICCo el 12,4%. No se encontraron asociaciones significativas para edad de inicio (mediana 3 años), ni sexo (machos 58%). Se encontró efecto significativo para grupo, raza, estado reproductivo, peso, y respuesta al tratamiento. El grupo 2 prevalece en la

EICF (total 58,97%, Caniches 29%), seguido por los mestizos (25,64%) y el grupo 4 (total 8,97%, Labrador 6,41%). Los mestizos prevalecen en la EICG (37,84%), seguidos por el grupo 2 (total 39,19%; Caniche 26%, Beagle 5,40%). Los mestizos representan el 46,87% en la EICCo, seguidos por el grupo 2 (total 43,75%; Caniche 21,87%, Vizsla 6,25%), y el grupo 4 (Cane Corso 6,25%). El Caniche es la raza con más probabilidades de tener EICF. La proporción de perros libres de crisis (79%) es mayor en la EICF, con menor cantidad de medicamentos anticonvulsivantes utilizados (83% monoterapia). El peso difiere entre la EICF, EICG y EICCo (mediana 9,5, 15 y 11 kg, respectivamente) y, a mayor peso, mayor probabilidad de fracaso terapéutico. Las hembras enteras tienen mayor probabilidad de presentar EICF (29,5%).

Palabras clave: Perros; Epilepsia Idiopática Focal; Epilepsia Idiopática Generalizada; Epilepsia Idiopática Combinada Focal y Generalizada.

ABSTRACT

The aim was to clinically and epidemiologically characterize different types of Canine Idiopathic Epilepsy (CIE).

CIE was analyzed in 258 dogs, diagnosed according to the International Veterinary Epilepsy Task Force (IVETF) 2015 criteria (level I). Dogs with <2 years follow up, those that developed interictal neurological signs, and those with an unknown history were excluded. The breeds were grouped by genetic lineage into 5 groups (asian/african origin; terriers/greyhounds/modern hunters; shepherds; mastiffs; mongrels). CIE was classified in: focal (FCIE); generalized (GCIE); and combined focal and generalized (CoCIE) (International League Against Epilepsy -ILAE 2017). The outcome of treatment was described according to the IVETF 2015 criteria. For each type of epilepsy, the association was analyzed with the variables age of onset, sex, reproductive status, weight, breed, group, and response to treatment, with a significance level of 5%.

GCIE represented 57,36% of the cases; FCIE 30,23%, and CoCIE 12,4%. no significant associations were found for age of onset (median 3 years), or sex (males 58%). significant effect were found for group, breed, reproductive status, weight, and response to treatment. Group 2 prevails in FCIE (total 58,97%, Poodles 29%), followed by mongrels (25,64%) and group 4 (total 8,97%, Labrador retriever 6,41%). Mongrels prevail in GCIE (37,84%), followed by group 2 (total 39,19%; Poodle 26%; Beagle 5,40%). Mongrels represent 46,87% in CoCIE, followed by group 2 (total 43,75%; Poodle 21,87%; Vizsla 6,25%), and group 4 (Cane Corso 6,25%). Poodle is the breed most likely to have FCIE. The proportion of seizure-free dogs (79%) is higher in FCIE, with fewer anti-seizure medications used (83% monotherapy). The weight differs between FCIE, GCIE and CoCIE (median 9.5, 15 and 11 kg, respectively). As weight increases, the probability of therapeutic failure increases. Non sterilized females are more likely to present FCIE (29.5%).

Key words: Dogs; Focal Canine Idiopathic Epilepsy; Generalized Canine Idiopathic Epilepsy; Combined Focal and Generalized Canine Idiopathic Epilepsy.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia agrupa un conjunto de trastornos heterogéneos con causas, manifestaciones clínicas, tratamiento y pronóstico diferente. El Grupo Internacional de Trabajo de Epilepsia Veterinaria (de su sigla en inglés, IVETF) definió la Epilepsia Idiopática (EI) como una enfermedad con entidad propia, por sí misma, sin ninguna patología cerebral estructural, con un posible componente genético involucrado (Berendt, Farquhar, Mandigers et al., 2015).

La EI es la enfermedad neurológica más común en los caninos (Patterson, 2014). Su prevalencia se estima en 0.6-0.75% en la población general (Kearsley-Fleet, O'Neill, Volk et al. 2013; Heske, Nodtvedt, Jaderlund et al., 2014), y 1-2% en poblaciones hospitalarias de referencia (Schwartz-Porsche, 1986). Ciertas razas predispuestas tienen tasas de prevalencia superiores a las estimadas para la población general (Berendt, Gredal, Pedersen et al., 2002; Casal, Munuve, Janis et al., 2006; Berendt, Gulløv, Christensen et al., 2008; Gulløv, Toft, Baadsa-

ger, & Berendt, 2011), por lo que, en ellas, se sospecha un componente genético (Hülsmeier, Fischer, Mandigers et al., 2015).

Además de la clasificación etiológica, las epilepsias pueden organizarse, a partir de características clínicas y eléctricas comunes, en tipos de epilepsia y en síndromes epilépticos (Fisher, Cross, French et al., 2017; Scheffer, Berkovic, Capovilla et al., 2017). La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE, de su sigla en inglés) para los humanos clasifica semiológicamente a las epilepsias en: a) focales, b) generalizadas, c) combinadas generalizadas y focales, y d) desconocidas (Scheffer et al., 2017). Se propuso una clasificación similar en los perros (Pellegrino, Alarcón, Castro Borda et al., 2022a; 2022b). En el nivel siguiente, ILAE distingue varios síndromes epilépticos en base a patrones clínicos distintivos, y características electroencefalográficas (Wirrell, Nabbout, Scheffer, et al., 2022). El último nivel de diagnóstico establece la etiología primaria (Scheffer et al. 2017).

La clasificación actual de la EI canina (EIC) está basada en la etiología (Berendt et al., 2015; Löscher, 2022). Sin embargo, es probable que, en los perros, como en los humanos, existan distintos tipos de epilepsia y síndromes epilépticos con una presentación clínica particular, caracterizada primariamente por el tipo de crisis (Pellegrino 2021). Así, pueden considerarse como síndromes epilépticos a la Epilepsia Familiar Juvenil Benigna Recesiva (EFJBR) del Lagotto Romagnolo (Jokinen, Metsähonkala, Bergamasco et al., 2007; Seppälä, Jokinen, Fukata et al., 2011), y a la Epilepsia Mioclónica Generalizada Fotosensible (EMGF) del Rodesiano (Wielaender, Sarviaho, James et al., 2017; Wielaender, 2018).

Los criterios para diagnosticar la EIC están bien establecidos por IVETF, en base a un sistema de 3 niveles, sustentados en un protocolo que les da un grado de confianza determinado (De Risio, Bhatti, Muñana et al., 2015). Se elaboró una propuesta para su aplicación en distintos entornos geográficos con diferente

disponibilidad y/o accesibilidad a los métodos complementarios, que propone un esquema flexible para orientar las decisiones para médicos de cualquier región del mundo (Pellegrino, 2021; Pellegrino et al., 2022a; 2022b).

Los objetivos del trabajo son: a) proponer criterios para identificar grupos de perros con predisposición a distintos tipos de EIC; b) describir y caracterizar distintos tipos semiológicos de EIC, diagnosticadas según los criterios IVETF 2015 para el nivel I (De Risio et al., 2015); c) enfatizar en el examen clínico y neurológico sistemático y sucesivo, como herramienta fundamental para el diagnóstico presuntivo y la clasificación semiológica de la EIC, particularmente en aquellas circunstancias en las que el acceso a la realización de imágenes complejas, como por ejemplo Resonancia Magnética, sea difícil o imposible.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Población

Se investigaron retrospectivamente los casos de EIC referidos al consultorio (Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina), durante el período 2017-2021. Se seleccionaron aquellos diagnosticados en base al examen clínico y a la base de datos mínima (BDM) de análisis de sangre y orina establecidos para el nivel I del protocolo IVETF (De Risio et al., 2015). La BDM de análisis de sangre incluyó hemograma completo, perfil bioquímico sérico (sodio, potasio, cloruro, calcio, fosfato, alanina aminotransferasa –ALT–, aspartato aminotransferasa –ASP–, fosfatasa alcalina –FAS–, creatinina cinasa –CK–, bilirrubina total, urea, creatinina, proteínas totales, albúmina, glucosa, colesterol, triglicéridos y ácidos biliares en ayuno). En los casos en los que se consideró necesario se realizó además perfil tiroideo (T4 libre y TSH) o ácidos biliares posprandiales. El análisis de orina incluyó densidad urinaria, proteínas, glucosa, pH, y citología del sedimento. Excluimos

los perros con un seguimiento <2 años, los que desarrollaron signos neurológicos interictales, y aquellos con antecedentes clínicos desconocidos. Siguiendo estos criterios, se analizaron las características clínicas de la EIC y la respuesta al tratamiento en 258 perros.

2. Agrupamiento de razas

Las razas se definieron según su fenotipo, porque la mayoría de los perros no tenían pedigrí. Se clasificaron en base a su linaje genético (Ostrander, 2008). Cada grupo identifica subpoblaciones genéticas, establecidas a partir de patrones de frecuencias alélicas, que derivan de un acervo génico común. Así, distribuimos las razas en los grupos: a) 1: origen asiático/africano (1 Akita Inu, 2 Husky siberiano, 1 Samoyedo, 3 Shar pei y 1 Shi tzu); b) 2: terriers/galgos/cazadores modernos (11 Beagle, 5 Bichon frisse, 1 Braco, 1 Bretón, 62 Caniche, 2 Chihuahua, 7 Cocker inglés, 3 Dachshund, 1 Galgo italiano, 5 Golden retriever, 4 Jack Russell terrier, 4 Maltés, 1 Pointer, 2 Schnauzer mini, 1 Setter irlandés, 1 Springer spaniel, 4 Vizsla, 1 Weimaraner, 2 Yorkshire terrier); c) 3: pastores (3 Border collie, 1 Collie de pelo largo, 1 Pug); d) 4: mastines (2 Boston terrier, 2 Bóxer, 7 Bulldog francés, 1 Bulldog inglés, 4 Cane corso, 3 Dogo de Burdeos, 9 Labrador, 1 Mastín napolitano, 3 Pastor alemán, 1 American Pitbull, 1 Pomerania, 2 Rottweiler) (Ostrander, 2008). Se añadió un grupo 5 con los mestizos (91 perros), caracterizados por su mayor heterogeneidad genética.

3. Clasificación de las crisis y de las epilepsias

Los tipos de crisis se clasificaron semiológicamente, según la terminología IVETF: a) crisis focales (motoras, conductuales o autonómicas) con o sin evolución a generalizadas; y b) crisis generalizadas (tónico-clónicas, tónicas, clónicas, mioclónicas o atónicas) (Berendt et al., 2015). Se consideraron como crisis focales a

aquellas con signos de inicio lateralizados y/o regionales motores, autonómicos o conductuales, solos o combinados. Cuando el signo inicial mostraba compromiso bilateral y simétrico se las clasificó como crisis generalizadas (Berendt et al., 2015).

El inicio de las crisis se determinó según el relato de los tutores, y/o de videos caseros. En la primera consulta se explicó a los tutores las diferencias entre crisis focales y generalizadas, y se los instruyó para que observaran y describieran las siguientes características: relación con el sueño o el despertar; signos que sugirieran compromiso motor (debilidad, inestabilidad, dificultad para soportar el peso del cuerpo, temores), o compromiso de una región en particular (por ejemplo, movimientos faciales, oculares o de las orejas), o señales de lateralización (por ejemplo, torsión troncal o cefálica, compromiso de un miembro en particular), previos a la crisis generalizada, o que constituyeran la crisis en sí misma. También se les indicó verificar si el perro respondía a los estímulos durante la crisis, dirigiendo la atención hacia la fuente del estímulo (estado de alerta), así como si presentaba signos autonómicos (salivación, micción, defecación). Se les pidió además que tomaran el tiempo de las crisis y, en caso que tuviera varias, si recuperaba el estado de alerta entre ellas. Cuando no se pudieron caracterizar con precisión, se admitió la clasificación provisional de las crisis, en base a la repetición de las características semiológicas claves durante el curso de al menos 5 de ellas (Fisher et al., 2017). Las crisis también se estudiaron en relación con su frecuencia diaria; en este sentido, cuando se presentaron 2 o más crisis en un período de 24 hs fueron clasificadas como crisis seriadas. El estado epiléptico fue considerado como la actividad crítica continua por más de 5 minutos, o la presencia de 2 o más crisis discretas con recuperación incompleta de la conciencia entre ellas (para las crisis convulsivas generalizadas) (Berendt et al., 2015).

Los tipos de epilepsia se clasificaron semiológicamente en base a los tipos de crisis, utilizando la denominación ILAE (Scheffer et al., 2017) adaptada a medicina veterinaria (Pellegrino, 2021; Pellegrino et al., 2022a; 2022b): a) EIC focal –EIFC– (incluyendo los perros con crisis focales con evolución a generalizadas); b) EIC generalizada (EICG); y c) EIC combinada focal y generalizada –EICCo– (incluyendo los perros que presentaron 2 tipos de crisis, focales con o sin evolución a generalizadas, y generalizadas desde el inicio, sin relación temporal entre ellas).

4. Terapia antiepiléptica y comunicación del resultado

Se realizó tratamiento con medicamentos anticonvulsivantes (MACs) –previamente llamados fármacos antiepilépticos– (Löscher, 2022) en 243 de los 258 perros con EIC (147 con EICG, 65 con EIFC y 31 con EICCo), según las recomendaciones IVETF (Bhatti, De Risio, Muñana et al., 2015). Se decidió no iniciar tratamiento en 15 perros porque la frecuencia de las crisis era esporádica (1 cada más de 3 meses), porque no presentaron crisis seriadas ni estado epiléptico, y porque los signos postictales no eran severos ni prolongados (Bhatti et al., 2015).

Se usaron MACs de primera línea (fenobarbital –FB–, comenzando con 3-4 mg/kg/día en 2 tomas PO, y ajustando la dosis de acuerdo a los resultados de la concentración sérica, hasta alcanzar valores de 25-35 mg/l), segunda línea (bromuro de potasio –BroK–, comenzando con 30 mg/kg/día en una o 2 tomas PO, y ajustando la dosis de acuerdo a los resultados de la concentración sérica, hasta alcanzar valores de 1500-2000 mg/l) y tercera línea (levetiracetam –LVT–, comenzando con 20 mg/kg cada 8 hs PO, gabapentina –GP–, comenzando con 10-20 mg/kg cada 8 hs PO, o zonisamida –ZN–, comenzando con 10 mg/kg cada 12 hs PO), seleccionados según la literatura basada en la

evidencia (Bhatti et al., 2015; Charalambous, Brodbelt, & Volk, 2014; 2016), la función hepática y renal de los pacientes y/o la accesibilidad de los tutores. En 13 de los perros farmacorresistentes se utilizó ivermectina (IVM) como terapia adyuvante, comenzando con dosis de 600 ug/kg/día PO (Pellegrino, Nucera & Blanco, 2021).

El resultado del tratamiento se describió según la propuesta IVETF (Potschka, Fischer, Löscher et al., 2015), considerando las categorías: a) Libre de crisis: ausencia de crisis o extensión del intervalo interictal a 3 veces el intervalo más largo previo al tratamiento, durante un mínimo de tres meses; b) Éxito terapéutico parcial: reducción relevante en la frecuencia de las crisis (>50%), reducción en la severidad de las crisis, o prevención de la frecuencia de los episodios de crisis seriadas y/o estado epiléptico; c) Fracaso terapéutico: las crisis continuaron sin control terapéutico parcial (Potschka et al., 2015). En los perros en los que no se logró el estado libre de crisis con un MAC de primera línea se agregó uno de segunda línea. En los animales que no mejoraron su situación clínica, y con el objetivo de lograr un éxito terapéutico parcial, se incorporaron además 1 o 2 MACs de tercera línea.

Los perros epilépticos farmacorresistentes también se clasificaron según con los criterios IVETF, incluyendo aquellos individuos que no alcanzaron el estado libre de crisis con 2 MACs, solos o combinados, apropiadamente escogidos, tolerados y debidamente administrados (Bhatti et al., 2015; Potschka et al., 2015).

5. Análisis estadístico

Para cada tipo de epilepsia se analizó la asociación con las variables edad de inicio, sexo, estado reproductivo, peso, raza, grupos de razas y respuesta al tratamiento. Para las variables cuantitativas se utilizó Análisis de Varianza y “prueba-t” para dos muestras independientes (Cappelletti, 1992), o sus contrapartes no para-

métricas, mediante las pruebas de Kruskal-Wallis, y Mann-Whitney, cuando no se cumplieron los supuestos de normalidad, analizados por la prueba de Shapiro-Wilk con un nivel de significación del 10% ($p \leq 0.10$) (Conover, 1980). Para las variables cualitativas se usó el coeficiente de Pearson, las correcciones de Máxima verosimilitud ($MV-G^2$) y Fisher en las tablas de 2×2 celdas. Algunas variables binomiales se analizaron bajo un modelo de regresión logística. Para todas las pruebas se trabajó con un nivel de significación del 5% ($p \leq 0.05$). Se utilizó el programa Infostat® (Di Rienzo, Casanoves & Balzarini, 2019)

RESULTADOS

La EICG se presentó en 148 perros (57,36%); la EICF en 78 perros (30,23%), y la EICCo en 32 perros (12,4%). Se hallaron asociaciones significativas entre los tipos de epilepsias con la raza y grupos de razas, estado reproductivo y peso. No se demostró asociación para la edad de inicio y el sexo.

1. Razas y grupos de razas por acervo genético

La Tabla 1 muestra la distribución de frecuencias absolutas y relativas de todos los perros afectados, discriminados por grupo (de acuerdo con su linaje genético) y por raza, para cada tipo de epilepsia. La variable grupo de razas se asoció al tipo de epilepsia, siendo el grupo 2 el que presentó la mayor proporción de individuos con EICF ($MV-G^2 = 16,275$; $GL = 8$; $p = 0.038$).

2. Sexo y estado reproductivo

La cantidad de machos (58%) fue ligeramente superior a la de hembras (42%), pero no se encontraron diferencias significativas.

La Tabla 2 muestra las frecuencias absolutas y relativas de los perros afectados, discriminadas por estado reproductivo, para cada tipo de

epilepsia. La proporción de hembras enteras afectadas por EICF (23 perras, -45,09%-) fue significativamente superior respecto a los individuos esterilizados (24 animales -23,53%-) y a los machos (31 animales -29,52%-) ($\chi^2 = 10.80$; $GL = 4$; $p < 0.0012$).

3. Edad de inicio

La mediana de edad de inicio fue de 3 años (rango 6 meses a 8 años). No hubo diferencias significativas entre los distintos tipos de EIC.

4. Peso

La mediana de peso corporal fue significativamente diferente para los distintos tipos de EIC. Para la EICG fue de 15 kg (rango 1-58 kg); para la EICF fue 9,5 kg (rango 2,5-40 kg), con diferencias significativas entre los perros con crisis con o sin evolución a generalizadas (14 kg y 7 kg, respectivamente) ($W = 785$; $p\text{-valor} = 0.03$). Es decir, los animales más livianos tienen mayor probabilidad de tener crisis focales, y a medida que aumenta el peso, se incrementa la posibilidad que las crisis evolucionen a generalizadas. La mediana de peso corporal para la EICCo fue de 11 kg (rango 2,5-60 kg).

En base a los valores obtenidos para la mediana del peso corporal y sus respectivos cuartiles, los perros fueron divididos en 4 grupos: 1-6,5 kg; 6,5-13 kg; 13-25 kg y 25-60 kg, y se analizó su asociación con el tipo de epilepsia, que resultó significativa (Tabla 3). Además, la probabilidad de tener crisis generalizadas mostró una relación logística positiva con el peso corporal (coeficiente = 0.034, $p\text{-valor} = 0.0043$; $>W\chi^2 = 8,146$; $OR = 1.034$) (Figura 1).

5. Tipos de crisis y de epilepsias

Epilepsia Generalizada

La EICG representó el 57,36 de los casos (148 individuos). El grupo más afectado fue el

Tabla 1. Distribución de frecuencias absolutas y relativas de los perros afectados, discriminados por grupo (en base al acervo genético) y por raza, para cada tipo de epilepsia. Las diferencias mostradas resultaron significativas (MV-G²= 13.01; D= 6; p= 0.04).

	EPILEPSIA FOCAL*	EPILEPSIA GENERALIZADA*	EPILEPSIA COMBINADA*
GRUPO 1	Shar pei 2 (2,56%) Husky siberiano 1 (1,28%) Shi tzú 1 (1,28%) Total del grupo: 4 (5,13%)	Shar pei 1 (0,67%) Husky siberiano 1 (0,67%) Samoyedo 1 (0,67%) Akita inu 1 (0,67%) Total del grupo: 4 (2,70%)	-----
GRUPO 2	Caniche 29 (37,18%) Cocker inglés 2 (2,56%) Golden Retriever 2 (2,56%) Jack Russel Terrier 2 (2,56%) Beagle 2 (2,56%) Spaniel británico 1 (1,28%) Maltés 1 (1,28%) Chihuahua 1 (1,28%) Vizsla 1 (1,28%) Setter irlandés 1 (1,28%) Yorkshire terrier 1 (1,28%) Braco 1 (1,28%) Schnauzer mini 1 (1,28%) Pointer 1 (1,28%) Total del grupo: 46 (58,97%)	Caniche 26 (17,57%) Beagle 8 (5,40) Cocker inglés 5 (3,38%) Bichón frisé 5 (3,38%) Golden Retriever 3 (2,03%) Dachshund 2 (1,35%) Maltés 2 (1,35%) Jack Russel Terrier 2 (1,35%) Springer spaniel 1 (0,67%) Vizsla 1 (0,67%) Chihuahua 1 (0,67%) Galgo italiano 1 (0,67%) Schnauzer mini 1 (0,67%) Total del grupo: 58 (39,19%)	Caniche 7 (21,87%) Vizsla 2 (6,25%) Dachshund 1 (3,12%) Maltés 1 (3,12%) Weimaraner 1 (3,12%) Yorkshire terrier 1 (3,12%) Beagle 1 (3,12%) Total del grupo: 14 (43,75%)
GRUPO 3	Border collie 1 (1,28%)	Border collie 2 (1,35%) Collie 1 (0,67%) Total del grupo: 3 (2,03%)	Pug 1 (3,12%)
GRUPO 4	Labrador 5 (6,41%) Bulldog francés 2 (2,56%) Total del grupo: 7 (8,97%)	Bulldog francés 5 (3,38%) Labrador 4 (2,70%) Dogo de Burdeos 3 (2,03%) Pastor Alemán 3 (2,03%) Rottweiler 2 (1,35%) Cane corso 2 (1,35%) Boston terrier 2 (1,35%) Bóxer 2 (1,35%) American Pitbull 1 (0,67%) Bulldog inglés 1 (0,67%) Mastín napolitano 1 (0,67%) Pomerania 1 (0,67%) Total del grupo: 27 (18,24%)	Cane corso 2 (6,25%)
GRUPO 5	Mestizos 20 (25,64%)	Mestizos 56 (37,84%)	Mestizos 15 (46,87%)
TOTALES	78 (30,23%)	148 (57,36%)	32 (12,40%)

* N y (porcentaje)

Tabla 2. Frecuencias absolutas y relativas de los perros afectados, discriminadas por estado reproductivo, para cada tipo de epilepsia. Los resultados fueron significativos al 5% ($\chi^2 = 10,80$; GL= 4; $p < 0,0012$).

	EPILEPSIA FOCAL*	EPILEPSIA GENERALIZADA*	EPILEPSIA COMBINADA*	TOTAL*
HEMBRAS ENTERAS	23 (45,09%)	23 (45,09%)	5 (9,8%)	51 (100%)
MACHOS ENTEROS	31 (29,52%)	65 (61,90%)	9 (8,57%)	105 (100%)
ESTERILIZADOS	24 (23,53%)	60 (58,82%)	18 (17,65%)	102 (100%)
TOTAL	78	148	32	258

* N y (porcentaje)

Tabla 3. Relación entre el peso corporal y los distintos tipos de epilepsia ($\chi^2 = 16,928$; GL= 6; p -valor=0,0096).

	EPILEPSIA FOCAL*	EPILEPSIA GENERALIZADA*	EPILEPSIA COMBINADA*	TOTAL*
1-6,5 kg	31 (46,27%)	28 (41,80%)	8 (11,94%)	67 (100%)
6,5-13 kg	18 (28,57%)	35 (55,55%)	10 (15,87%)	63 (100%)
13-25 kg	19 (26,39%)	43 (59,72%)	10 (13,88%)	72 (100%)
25-60 kg	10 (17,86%)	42 (75%)	4 (7,14%)	56 (100%)

* N y (porcentaje)

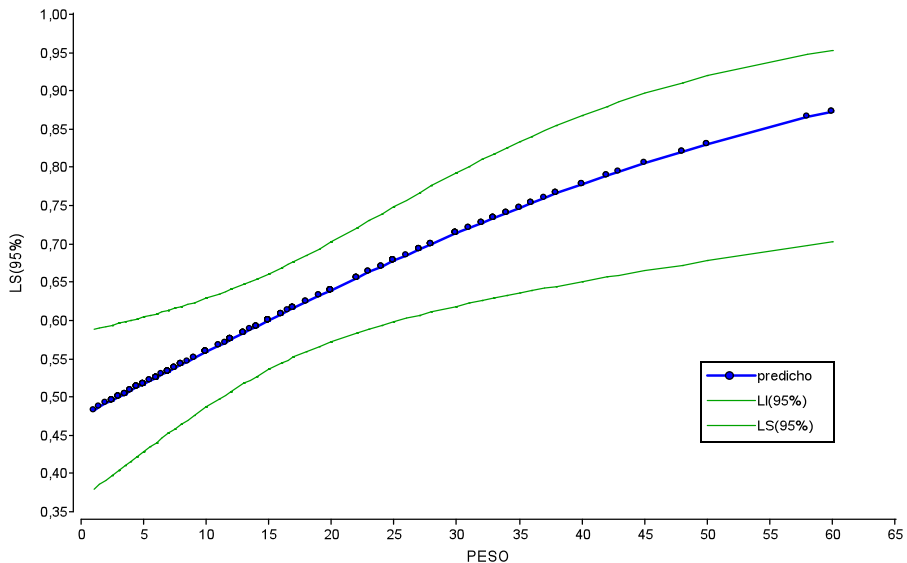


Figura 1. Probabilidades de ocurrencia de crisis generalizadas en función del peso corporal (coeficiente= 0,034, p -valor= 0,0043; $W\chi^2 = 8,146$; OR= 1,034).

2 (58 perros -39,19%-), seguido por el 5 (56 perros -37,84%-) y el 4 (27 perros -18,24%-). Las razas sobrerrepresentadas fueron Caniche (26 perros -17,57%-) y Beagle (8 perros -5,40%-).

Los tipos de crisis fueron tónico-clónicas (TC) en el 96% de los casos; el resto fueron tónicas. El 63,5% de los perros presentó crisis seriadas; de este grupo, 92 tenían crisis TC y 2, crisis tónicas. El 2% presentó episodios de estatus epiléptico; todos ellos tenían crisis generalizadas TC. La mayoría de las crisis generalizadas se presentaron durante el sueño, o relacionadas al despertar.

Epilepsia focal

La EICF representó el 30,23% de los casos (78 individuos). Los grupos más afectados fueron el 2 (46 perros -58,97%-), el 5 (20 perros -25,64%-), y el 4 (7 perros -8,97%-). Las razas sobrerrepresentadas fueron Caniche (29 perros -37,18%-) y Labrador (5 perros -6,41%-). La Tabla 4 muestra la relación entre los distintos tipos de epilepsia y el genotipo (perros de raza vs mestizos), con diferencias significativas entre la proporción de perros de raza y los mestizos con EICF ($MVG^2 = 6.26$; $GL = 2$; $p = 0.0436$). La Tabla 5 muestra que esa diferencia estuvo dada por los Caniches ($MVG^2 = 13.06$; $GL = 4$; $p = 0.0110$), que es la raza con mayor probabilidad de tener EICF.

Las manifestaciones clínicas de la EICF fueron motoras en el 99% de los perros, algunos con signos autonómicos (salivación profusa, dilatación pupilar o vómito); 1 perro presentó crisis conductuales (hiperapego, juego brusco y comportamiento temeroso). El 23% presentó crisis focales con evolución a crisis generalizadas TC. Las manifestaciones clínicas fueron: rigidez e incoordinación lateralizada, elevación de un miembro, temores, caídas, torsión cefálica, movimientos mandibulares. Se verificó alteración de la conciencia en 26 perros, incluyendo los 18 que presentaron crisis focales con evolución a generalizadas TC. El 14% presentó crisis seriadas; 6 de ellos presentaban crisis focales con evolución a generalizadas TC.

Epilepsia combinada focal y generalizada

La EICCo representó el 12,40% de los casos (32 individuos). Los grupos más afectados fueron el 5 (15 perros -46,87%-); el 2 (14 perros -43,75%-), con sobrerrepresentación de Caniche (7 perros -21,87%) y Vizsla (2 perros -6,25%); y el 4, representado por Cane Corso (2 perros -6,25%-).

Las crisis focales, motoras en todos los casos, consistieron en automatismos orofaciales, temores, elevación de un miembro, caídas, movimientos de cabeza, cifosis y curvatura del tronco. Las crisis generalizadas fueron TC en el 87,5% de los perros, y tónicas en el resto. El 34% presentó crisis seriadas.

Tabla 4. Relación entre la presentación de los distintos tipos de epilepsia idiopática canina estudiadas y el genotipo (mestizo/raza) de los individuos incluidos en el estudio. Los resultados fueron significativos al 5% ($MVG^2 = 6,26$; $GL = 2$; $p = 0,0436$).

	EPILEPSIA FOCAL*	EPILEPSIA GENERALIZADA*	EPILEPSIA COMBINADA*	TOTAL*
MESTIZOS	20 (21,98%)	56 (61,54%)	15 (16,48%)	91 (100%)
PERROS DE RAZA	58 (34,73%)	92 (55,09%)	17 (10,18%)	167 (100%)
TOTAL	78	148	32	258

* N y (porcentaje)

Tabla 5. Distribución de frecuencias absolutas y relativas de los perros medicados, discriminados por tipo de epilepsia, por cantidad de medicamentos anticonvulsivantes utilizados, y por resultados de la terapia.

	EPILEPSIA GENERALIZADA*	EPILEPSIA FOCAL*	EPILEPSIA COMBINADA*	
1 MAC	Libre de crisis	49 (33%)	48 (74%)	11 (35%)
	Éxito Terapéutico Parcial	14 (9,5%)	6 (9%)	4 (13%)
	Fracaso Terapéutico	1 (0,7%)	----	----
2 MACs	Libre de crisis	19 (13%)	3 (5%)	4 (13%)
	Éxito Terapéutico Parcial	35 (24%)	6 (9%)	7 (22,5%)
	Fracaso Terapéutico	4 (3%)	----	1 (3%)
3 MACs	Libre de crisis	1 (0,7%)	----	1 (3%)
	Éxito Terapéutico Parcial	13 (9%)	----	2 (6,5%)
	Fracaso Terapéutico	5 (3%)	----	1 (3%)
4 MACs	Libre de crisis	1 (0,7%)	----	----
	Éxito Terapéutico Parcial	4 (3%)	1 (1,5%)	----
	Fracaso Terapéutico	1 (0,7%)	1 (1,5%)	----
	147 (100%)	65 (100%)	31 (100%)	

* N y (porcentaje)

6. Resultados de la terapia

La Tabla 5 muestra los resultados de la terapia con 1 o más MACs en cada tipo de epilepsia. La Tabla 6 enumera los perros en las distintas categorías del resultado de la terapia con 1 o más MACs, para cada tipo de epilepsia, pero no refleja los resultados de la terapia sucesiva con varios MACs. En muchos casos, los tutores decidieron no continuar el tratamiento con 1 MAC (un perro con EICG que fue eutanasiado), o se conformaron con obtener un éxito terapéutico parcial con 1 o 2 MACs. Por ese motivo, en la Tabla se ve que para EICF y en la EICCo no hay fracasos terapéuticos en animales tratados con un solo MAC, aunque hay muchos perros tratados con politerapia. Estos casos se visualizan mucho mejor en las Figuras 3, 4 y 5, donde se muestran los resultados de la terapia sucesiva.

Se encontraron diferencias significativas en los resultados de la terapia de la EIC en general.

En este sentido, los perros del grupo 4 presentaron mayor cantidad de fracasos terapéuticos (16,66%) en relación con los de los grupos 2 y 5 (4,76% y 3,48%, respectivamente) ($\chi^2= 8.28$; $GL= 2$; $p<0.0159$) (Tabla 7). Por otra parte, los resultados indican que la probabilidad de fracaso terapéutico aumenta a medida que se incrementa el peso (coeficiente= 0.05, p-valor= 0.0081; $>W\chi^2= 7.01$; $OR= 1.05$) (Figura 2).

Epilepsia generalizada

La terapia se implementó en el 99% de los perros (Tabla 5 y Figura 3); uno de ellos no necesitó medicación por la frecuencia esporádica de las crisis. Se utilizó monoterapia de primera línea en 43,2% de los perros, 63 con FB, y el restante con GP; politerapia con 2 MACs en 58 perros (FB y BroK en 53, FB y LVT en 3, FB y ZN en 1, BroK y FB en 1); politerapia en epilépticos farmacoresistentes con 3 MACs en 19 perros (FB, BroK y LVT en 9, VB, BroK e IVM

Tabla 6. Relación entre la presentación de los distintos tipos de epilepsia idiopática canina estudiadas y el genotipo (mestizo/raza) de los individuos incluidos en el estudio, analizando por separado a los perros de raza Caniche. Los resultados fueron significativos al 5% ($MVG^2= 13,06$; $GL= 4$; $p=0,0110$).

	EPILEPSIA FOCAL*	EPILEPSIA GENERALIZADA*	EPILEPSIA COMBINADA*	TOTAL*
CANICHES	29 (46,77%)	26 (41,93%)	7 (11,29%)	62 (100%)
MESTIZOS	20 (21,98%)	56 (61,54%)	15 (16,48%)	91 (100%)
PERROS DE RAZA	29 (27,62%)	66 (62,86%)	10 (9,52%)	105 (100%)
TOTAL	78	148	32	258

* N y (porcentaje)

Tabla 7. Relación entre los grupos de razas y los resultados de la terapia (libre de crisis/éxito terapéutico parcial vs fracaso terapéutico). No se incluyeron los grupos 1 y 3 porque no tuvieron fracasos terapéuticos ($\chi^2= 8,28$; $GL= 2$; $p\text{-valor}=0,0159$).

	ÉXITO TERAPEUTICO PARCIAL/ LIBRE DE CRISIS*	FRACASO TERAPEUTICO*	TOTAL*
GRUPO 2	100 (95,20%)	5 (4,76%)	105 (100%)
GRUPO 4	30 (83,33%)	6 (16,66%)	36 (100%)
GRUPO 5	83 (96,51%)	3 (3,48%)	86 (100%)
TOTAL	213 (93,83%)	14 (6,17%)	227 (100%)

* N y (porcentaje)

en 7, FB, BroK y ZN en 2, FB, BroK y GP en 1), y con 4 MACs en los 6 restantes (FB, BroK, LVT e IVM en 5, FB, BroK, LVT y ZN en 1).

El 47,4% de los perros medicados (70 animales –30 con crisis seriadas, 2 con episodios de estado epiléptico–) logró un estado libre de crisis; 49 con monoterapia de primera línea (48 con FB, el restante con GP), 19 con politerapia con 2 MACs (FB y BroK), politerapia en epilépticos farmacorresistentes con 3 MACs en 1 perro (FB, BroK e IVM), y con 4 MACs en el restante (FB, BroK, ZN e IVM); 9 de ellos (6% del total, 13% de los libres de crisis) lograron abandonar la medicación sin recidivas. El 45,5% (66 animales, 10 de ellos con crisis seriadas) mostraron un éxito terapéutico parcial; 14 de ellos con monoterapia de primera línea (FB),

35 con politerapia con 2 MACs (FB y BroK en 32, FB y LVT en 2, FB y ZN en el restante), politerapia en epilépticos farmacorresistentes con 3 MACs en 13 perros (FB, BroK y LVT en 9, FB, BroK e IVM en 3, FB, BroK y ZN en el restante), y con 4 MACs en los 4 restantes (FB, BroK, LVT e IVM). En el 7,4% hubo fracaso terapéutico; en uno de los casos, medicado con monoterapia de primera línea (FB), el tutor decidió eutanasia; 4 de los animales de este grupo fueron medicados con politerapia con 2 MACs (FB y BroK en 3, BroK y FB en el restante), politerapia en epilépticos farmacorresistentes con 3 MACs en 5 perros (FB, BroK e IVM en 3, FB, BroK y GP en 1, FB, BroK y ZN en el restante), y con 4 MACs en el restante (FB, BroK, LVT e IVM). La Tabla 8 muestra que los

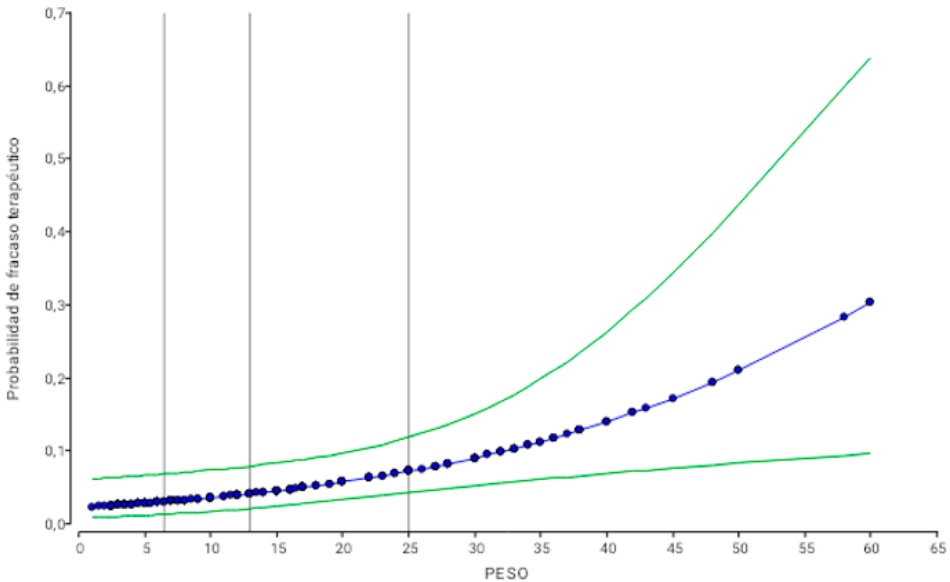
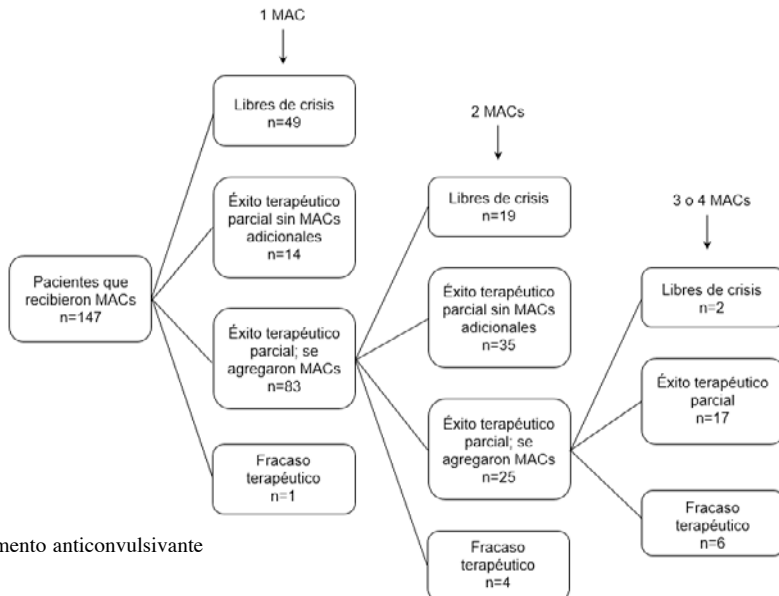


Figura 2. Valores de probabilidad predichos para el fracaso terapéutico en función del peso corporal, de acuerdo a la regresión logística estimada. La regresión resultó significativa al 5% (coeficiente de regresión 0,05; $W\chi^2 = 7,01$; p-valor = 0,0081). Sobre el eje de peso se han marcado el primer cuartil, la mediana y el tercer cuartil.



MAC: medicamento anticonvulsivante

Figura 3. Respuesta a la terapia sucesiva con medicamentos anticonvulsivantes en perros con epilepsia idiopática canina generalizada.

Tabla 8. Relación entre la presencia de crisis seriadas en individuos que presentaron epilepsia idiopática canina generalizada y los resultados obtenidos en el tratamiento. Los resultados fueron significativos al 5% ($MVG^2 = 30,46$; $GL = 2$; $p < 0,0001$).

	LIBRE DE CRISIS*	ÉXITO TERAPEUTICO PARCIAL*	FRACASO TERAPEUTICO*	TOTAL*
CON CRISIS SERIADAS	38 (76%)	12 (24%)	0	50 (100%)
SIN CRISIS SERIADAS	30 (31,9%)	53 (56,4%)	11 (11,7%)	94 (100%)
TOTAL	68	65	11	144

* N y (porcentaje)

perros con crisis seriadas tuvieron una mayor probabilidad de fracaso terapéutico (11,7%). Inversamente, los perros que no tenían crisis seriadas tuvieron una mayor probabilidad (76%) de alcanzar un estado libre de crisis ($MVG^2 = 30,46$; $GL = 2$; $p < 0,0001$).

Epilepsia focal

La terapia se implementó en 65 perros (83%) (ver Tabla 5 y Figura 4); El 17% restante no necesitó medicación. En el 83% se usó monoterapia de primera línea (FB en 48 perros, LVT en 4 perros y GP en los 2 restantes); politerapia con 2 MACs en 9 perros (FB y BroK); politerapia en perros epilépticos farmacorresistentes con 3 MACs en 1 perro (FB, BroK, LVT), y con 4 MACs en el perro restante (FB, BroK, LVT y GP). Se encontró que la proporción de animales con EICF que reciben monoterapia (83%) es significativamente superior con relación a los otros tipos de epilepsia ($\chi^2 = 30,93$; $GL = 6$; $p < 0,0001$).

El 79% de los perros medicados logró un estado libre de crisis (5 de ellos pudieron abandonar la medicación), 48 de ellos con monoterapia de primera línea (FB en 43, LVT en 4, GP en 1); los 3 restantes con politerapia con 2 MACs (FB y Bro); 6 de los perros de este grupo presentaban crisis seriadas. El 19,5% logró un éxito

terapéutico parcial; 6 de ellos con monoterapia de primera línea (5 medicados con FB, uno con GP); 6 perros con politerapia con 2 MACs (FB y BroK); el restante epiléptico farmacorresistente con politerapia con 4 MACs (FB, Bro, LVT y GP); 3 de los perros de este grupo presentaban crisis seriadas, y 5 de ellos (incluyendo el epiléptico farmacorresistente) tenían crisis focales con evolución a generalizadas TC. En 1 Bulldog francés hubo fracaso terapéutico, medicado con politerapia con 3 MACs (BroK, FB y LVT). La Tabla 9 muestra los resultados de la terapia, discriminados por tipo de epilepsia. Los resultados indican que los perros con EICF tuvieron mayor probabilidad de alcanzar un estado libre de crisis (78,46%) en relación con los otros tipos de epilepsia ($\chi^2 = 18,08$; $GL = 4$; $p < 0,0012$).

Epilepsia combinada focal y generalizada

El 97% de los perros recibió tratamiento (ver Tabla 5 y Figura 5). Se utilizó monoterapia de primera línea con FB en 15 perros; politerapia con 2 MACs en 12 perros (FB y BroK); politerapia en epilépticos farmacorresistentes con 3 MACs en 4 perros (FB, BroK y LVT en 2, FB, BroK y ZN en 1 y FB, GP y BroK en el otro).

El 51% de los perros medicados (16 perros, 3 de ellos con crisis seriadas) logró un estado libre de crisis (2 de ellos pudieron abandonar

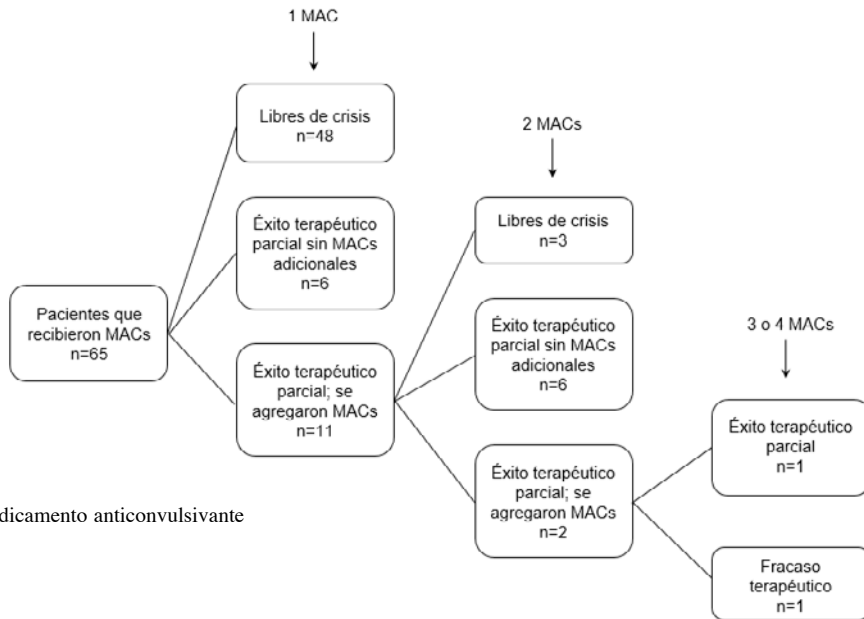


Figura 4. Respuesta a la terapia sucesiva con medicamentos anticonvulsivantes en perros con epilepsia idiopática canina focal.

Tabla 9. Resultados de la terapia con medicamentos anticonvulsivantes, discriminados por tipo de epilepsia ($\chi^2= 18,08$; GL= 4; $p<0,0012$).

	EPILEPSIA FOCAL*	EPILEPSIA GENERALIZADA*	EPILEPSIA COMBINADA*	TOTAL
LIBRE DE CRISIS	51 (78,46%)	70 (47,62%)	16 (51,61%)	137
ÉXITO TERAPEUTICO PARCIAL	13 (20%)	66 (44,89%)	13 (41,93%)	92
FRACASO TERAPEUTICO	1 (1,54%)	11 (7,48%)	2 (6,45%)	14
TOTAL	65 (100%)	147 (100%)	31 (100%)	243

* N y (porcentaje)

la medicación), 11 de ellos con monoterapia de primera línea (FB), 4 con politerapia con 2 MACs (FB y BroK), y el restante (epiléptico farmacorresistente) con politerapia con 3 MACs (FB, GP y Bro). El 42% (13 perros, 7 de ellos con crisis seriadas) alcanzó un éxito terapéutico parcial; 4 de ellos con monoterapia de primera línea (FB); 7 con politerapia

con 2 MACs (FB y BroK); y politerapia en epilépticos farmacorresistentes con 3 MACs en 2 perros (FB, BroK y LVT en 1, FB, BroK y ZN en el restante). En el 6% (2 perros, uno con crisis seriadas) hubo fracaso terapéutico, 1 tratado con politerapia con 2 MACs (FB y Bro), y el restante (epiléptico farmacorresistente) con 3 MACs (FB, BroK y LVT).

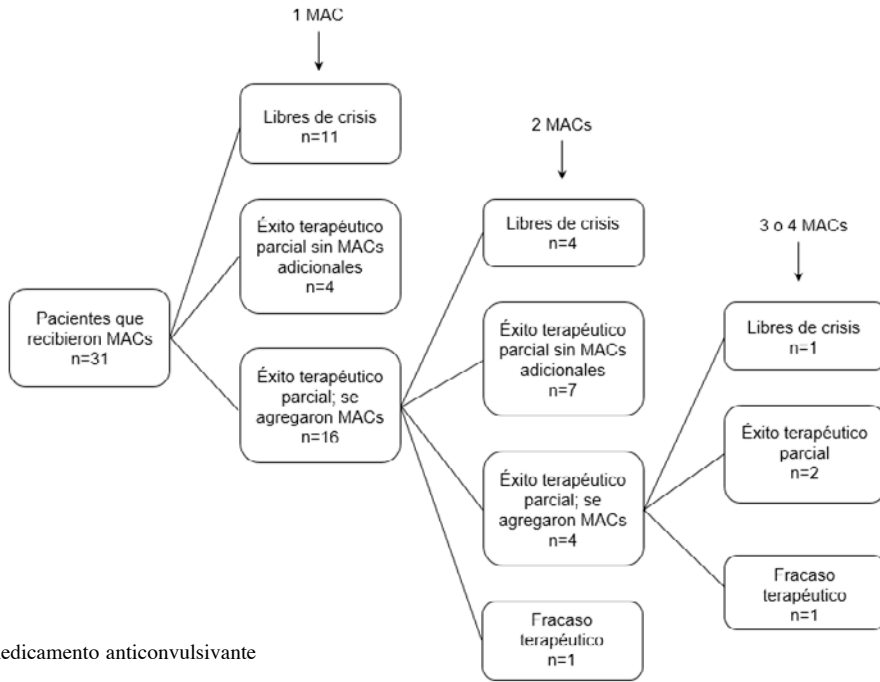


Figura 5. Respuesta a la terapia sucesiva con medicamentos anticonvulsivantes en perros con epilepsia idiopática canina combinada.

DISCUSIÓN

Criterios de inclusión de los perros con Epilepsia Idiopática

Previamente a las propuestas de consenso IVETF 2015, la mayoría de los estudios veterinarios han utilizado una serie de criterios diagnósticos mínimos para el diagnóstico de la EIC, incluyendo una historia de crisis epilépticas recurrentes, un examen clínico y neurológico interictal sin hallazgos particulares, y un hemograma completo y un perfil bioquímico sérico sin hallazgos relevantes. Para dar más sustento al diagnóstico de la EIC, en particular cuando no se realizan Imágenes por Resonancia Magnética (IRM), se ha sugerido realizar un seguimiento por un período de tiempo de 1 a 3 años sin el desarrollo de deficiencias neu-

rológicas interictales (De Risio et al., 2015). Este fue el principal criterio de inclusión en este estudio, teniendo en cuenta que, en este entorno regional, una gran cantidad de tutores no pueden realizar métodos complementarios adicionales, por cuestiones económicas o de disponibilidad de equipos. Aunque los perros con anomalías neurológicas interictales son 16,5 veces más propensos a tener una lesión cerebral estructural asimétrica y 12,5 veces más propensos a tener una lesión cerebral estructural simétrica en comparación con la EI, el 23% de los individuos con epilepsia estructural pueden tener un examen neurológico normal en el período interictal (Armasu, Packer, Cook, et al., 2014). Sin embargo, la mayoría de ellos (80%) desarrollan signos interictales, por lo general en los 3 meses posteriores (Foster, Carrillo & Patnaik, 1988). Por

este motivo, y para darle mayor confiabilidad al diagnóstico, se realizó un seguimiento a todos los animales por un tiempo mínimo de 2 años y, en muchos casos, hasta casi 4 años. Debido a que una epilepsia estructural debería provocar signos clínicos en ese lapso, se consideró que esta metodología alcanza un nivel de confianza adecuado y suficiente, aunque más bajo que utilizando mayor cantidad de métodos de diagnóstico complementario.

Con respecto a la edad de inicio de los signos clínicos, los datos indican que la línea de corte fijada entre los 6 meses y los 6 años tiene el mejor valor predictivo para diferenciar entre EIC y epilepsia estructural (De Risio et al., 2015). Sin embargo, diversos trabajos han demostrado que la presentación de la EIC puede extenderse hasta los 10 años (Aiello; Santos, Beckmann, et al. 2012; Fredsø, Toft, Sabers, & Berendt, 2016). Por este motivo, y en base al seguimiento por un período de tiempo prolongado sin desarrollo de signos neurológicos interictales, el rango de edad de nuestra población estudiada se extendió hasta los 8 años.

Clasificación semiológica de las epilepsias

En concordancia con comunicaciones previas (Berendt, Gredal, & Alving, 2004; Pellegrino, Pacheco & Vazzoler, 2011a; 2011b), se comprobó que los perros con EIC presentan crisis semejantes a las de los humanos; en consecuencia, la clasificación ILAE 2017 de las crisis y de los tipos de epilepsias (Fisher et al., 2017; Scheffer et al., 2017) puede ser utilizada en veterinaria, con adaptaciones (Pellegrino, 2021; Pellegrino et al., 2022a, 2022b). Curiosamente, en los documentos de consenso IVETF, los tipos de EIC están definidos exclusivamente en función de su etiología (Berendt et al., 2015; Löscher, 2022), y su denominación no contempla el fenotipo clínico. Sin embargo, la terminología que usa clasificadores o descriptores de las crisis para denominar la epilepsia ha sido validada en publicaciones científicas que ha-

blan, por ejemplo, de Epilepsia Focal (Seppälä et al., 2011), Epilepsia Mioclónica Generalizada (Wielander et al., 2017), o Epilepsia Audiogénica Felina (Lowrie, Bessant, Harvey, et al., 2016), por citar algunas.

De acuerdo con los hallazgos de este trabajo, los distintos tipos de epilepsia, además de sus manifestaciones clínicas, presentan asociaciones significativas con el peso corporal, el estado reproductivo, la respuesta al tratamiento, la raza y los grupos de razas afectados. En consecuencia, la EIC debería clasificarse según las características semiológicas de las crisis, y su descripción, análisis y, eventualmente, su denominación, debe realizarse para cada tipo de epilepsia.

Epilepsias idiopáticas focales

En el pasado, las crisis generalizadas TC fueron consideradas como la manifestación clínica más frecuente de la EIC, pero la evidencia acumulada sugiere que el inicio focal de las crisis es, probablemente, la forma más común (Berendt & Gram, 1999; Chandler, 2006; Berendt et al., 2015). En el grupo de los perros con EICF, las crisis de inicio motor fueron las que predominaron en este estudio. Sin embargo, el inicio focal puede ser muy sutil y fácilmente ignorado por el tutor, particularmente cuando ocurre de noche (Berendt et al., 2015). Por este motivo, la EICF podría estar subdiagnosticada, particularmente cuando las manifestaciones clínicas son autonómicas o conductuales (menos obvias que las motoras), y cuando las crisis no evolucionan a generalizadas.

Las crisis focales de inicio motor pueden ser confundidas con otros trastornos paroxísticos, como los desórdenes del movimiento (De Risio et al. 2015). En ellos, el desencadenamiento sistemático ante determinados estímulos; la ausencia de signos autonómicos y cambios en la conciencia, durante o en forma posterior a los eventos; la alteración del curso del episodio mediante la manipulación del perro; y la duración (desde segundos hasta días), son de apoyo

para su diagnóstico (Urkasemsin & Olby, 2014; De Risio et al., 2015; Lowrie & Garosi, 2017). Teniendo en cuenta estas características se clasificaron como crisis epilépticas las manifestaciones focales de los pacientes de este estudio, que han sido detallados en el apartado 5) de la sección Resultados. Sin embargo, se debe enfatizar en que la confirmación absoluta de la naturaleza epiléptica de un evento solamente se puede obtener mediante la observación simultánea de los cambios característicos del EEG y las manifestaciones físicas de las crisis (De Risio et al., 2015; Cerda-Gonzalez, Packer, Garosi, et al., 2021).

Se comunicó que el tipo de crisis es un importante factor pronóstico con relación al resultado de la terapia (De Risio et al., 2015). Así, las crisis focales han sido asociadas a un peor pronóstico (Berendt & Gram 1999), porque sugieren una etiología estructural (Podell, Fenner, & Powers, 1995; Patterson, Mickelson, Da, et al., 2003; Patterson, Armstrong, O'Brien, et al., 2005; De Risio et al., 2015). En contraste, otros estudios sugieren que la EIC puede caracterizarse por crisis de inicio focal (Edmons, Bellin, Chen, & Hegreberg, 1978; Licht, Licht, Harper, et al., 2002; Licht, Lin, Luo, et al., 2007; Patterson et al., 2003; 2005). En este estudio, las EICF representaron la tercera parte de la EIC, y el 92% de los perros presentó crisis focales sin evolucionar a generalizadas. En relación con los resultados de la terapia, contrariamente a lo que se ha comunicado previamente (Berendt & Gram 1999), la EICF presenta una mayor proporción de perros que no necesitan ser medicados y, en los requieren MACs, una respuesta muy superior a la terapia, con menor cantidad de MACs.

Con respecto a las razas afectadas por EICF, la mayoría pertenecieron al grupo 2 (58,97%), con una sobrerrepresentación de Caniche (37,18%), seguido por mestizos (25,64%) y el grupo 4 (8,97%), con una sobrerrepresentación de Labrador (6,41%). La proporción de mestizos es ligeramente superior a la proporción de los que acuden a consulta neurológica en

general (23.5%). Sin embargo, la proporción de Caniches y Labradores (37,18% y 6,41%, respectivamente) es notoriamente superior a la población de referencia en nuestro consultorio (13% y 3.5%, respectivamente).

Un trabajo comunicó las características clínicas en una familia de 30 Caniche estándar con probable EI, en los que se sugirió una epilepsia familiar focal (Licht et al., 2007). El 93% presentó crisis de inicio focal, con el 62% sin evolucionar a generalizadas. Solamente el 13% recibió tratamiento con MACs, y todos mostraron una buena respuesta a la terapia (Licht et al., 2007). Si bien el fenotipo clínico y la respuesta al tratamiento en esos animales fue muy similar a lo que observamos en este estudio, una mayor cantidad de perros (92%) presentó crisis de inicio focal sin evolucionar a generalizadas. En un estudio anterior realizado por los mismos autores (Licht et al., 2002) se comunicó una ocurrencia frecuente de crisis epilépticas focales o focales evolucionando a generalizadas en Caniche estándar; algunos pocos perros fueron incluidos en ambos estudios (2002 y 2007). Este estudio no incluyó ningún Caniche estándar, ni perros relacionados entre sí; sin embargo, el fenotipo clínico se repitió sistemáticamente entre ellos. Los hallazgos sugieren que el Caniche presenta una prevalencia de EICF superior al resto de las razas, posiblemente determinada por una predisposición genética. Es preciso realizar mayor cantidad de estudios para caracterizarla, porque podría constituir una epilepsia específica de raza.

Respecto a la EICF en Labrador, un estudio comunicó los tipos de crisis como focales en el 70% de los animales, predominando las que evolucionaron a generalizadas (Berendt et al., 2002). Otro estudio comunicó crisis focales en el 9% de los perros (Heynold, Faissler, Steffen, & Jaggy, 1997). En cambio, en este estudio, todos los perros con EICF presentaron crisis focales sin evolución a generalizadas. El fenotipo clínico fue notoriamente similar al que presentaron los Caniches.

Se encontró que las hembras no esterilizadas presentan una proporción de casos de EICF significativamente superior en relación con otros tipos de epilepsia. En la EIC no hay conclusiones confiables con relación al impacto del estado reproductivo sobre la prevalencia de las crisis, o a la presencia de crisis seriadas o estado epiléptico; los pocos estudios que mencionan un efecto de la esterilización en el comportamiento de la EIC son específicos de raza, y no discriminan los tipos de epilepsia, lo que hace imposible la generalización de los resultados (Van Meervene, Volk, Matiasek, & Van Ham, 2014). En humanos, hay consenso general en cuanto a que los estrógenos son “proconvulsivantes”, y la progesterona es “anticonvulsivante”. Es poco probable que las hormonas gonadales ejerzan una acción única y uniforme, y sus efectos moduladores seguramente dependen de muchos factores (Scharfman & MacLusky 2006). En los pocos estudios realizados, los datos epidemiológicos no evidencian diferencias en la sensibilidad hormonal para los distintos síndromes (Bazan, Montenegro, Cendes, et al., 2005). Una posibilidad es que solamente tipos específicos de epilepsia sean sensibles a los esteroides reproductivos, dependiendo de la causa subyacente y las conexiones anatómicas del foco epiléptico. Por ejemplo, el estradiol controla las crisis provocadas si el origen es la amígdala, pero no necesariamente si es en otros sitios (Horn & Buterbaugh 1986; Buterbaugh, 1987a; 1987b; 1989; Buterbaugh & Hudson 1991; Edwards, Burnham & Mendonca, 1999). Alternativamente, si existe pérdida neuronal en el cerebro epiléptico, podrían ocurrir cambios compensatorios en la producción local de neuroesteroides, resultando en una sensibilidad incrementada de esa región a los esteroides circulantes. Si existiera una causa genética, y su defecto involucra una proteína normalmente modulada por estradiol o progesterona, el defecto genético podría resultar en una respuesta alterada (aumentada o disminuida) a las hormonas gonadales (Scharfman & MacLusky, 2006).

Los hallazgos de este estudio sugieren que el estado reproductivo en las hembras podría ser un factor de influencia en la sincronización de la descarga. Se podría inferir que las hormonas sexuales femeninas restringen el reclutamiento de grandes grupos neuronales, evitando de este modo la generalización de las descargas, de acuerdo con la localización del foco epiléptico.

El peso, asociado al tamaño corporal, parece ser una variable importante que predice el tipo de epilepsia. En este sentido, los perros que solamente presentan crisis focales tienen un peso significativamente inferior (mediana 7 kg) a los que tienen crisis focales que evolucionan a generalizadas (mediana 14 kg), que a su vez es significativamente menor al de los que presentan crisis generalizadas (mediana 15 kg). Varios datos indican que el gen del factor de crecimiento insulínico de tipo 1 (*IGF1*) es el responsable del tamaño corporal reducido de los perros. Los animales homocigotas para el alelo “de tamaño chico” tienden a tener un peso menos a 15 kg, mientras que los perros homocigotas para el alelo “de tamaño grande” suelen pesar más de 25 kg. Los perros heterocigotas tienden a un tamaño intermedio (Callaway, 2022). Los niveles de la proteína IGF1 también son directamente proporcionales al tamaño y a la masa corporal, con niveles más bajos en las razas más pequeñas (Callaway, 2022; Plassais, vonHoldt, Parker, et al., 2022; Sutter, Bustamante, Chase, et al., 2007; Ostrander 2008). Esta proteína tiene un efecto importante en la proliferación, diferenciación y supervivencia neuronal (Scheepens, Sirimanne, Breier, et al., 2001; Harvey, 2003). Aunque se ha demostrado su efecto neuroprotector en modelos animales de lesión cerebral (Song, Pimentel, & Walters, 2016), los niveles elevados de IGF-1 pueden desempeñar un papel en la epileptogénesis del cerebro epiléptico, aumentando la excitabilidad hipocámpal y la actividad crítica, a través de mecanismos mediados por el receptor de IGF-1 (Guo, Zeng, Brody, & Wong, 2013; Jiang, Wang, Cao, et al., 2015; Song et al., 2016). Los

hallazgos de este estudio indican que el peso corporal influye en el tipo de epilepsia y en el resultado de la terapia. Es probable que las variaciones genéticas que determinan el tamaño corporal y los niveles de IGF1, estén relacionadas de alguna manera con la epileptogénesis focal o generalizada, como genes epistáticos.

Epilepsias generalizadas

Las crisis generalizadas fueron las que se observaron con mayor frecuencia, constituyendo el signo clínico cardinal en el 57,36% de la EIC. Como en la gran mayoría de los casos, las crisis se presentaron durante el sueño o al despertar, su inicio focal podría haber pasado desapercibido. De cualquier modo, se incluyeron en este grupo a todos los perros en los que se pudo constatar, a partir de videos o de los datos provistos por los tutores, su inicio generalizado en al menos 5 ocasiones.

Las crisis epilépticas generalizadas fueron mucho más frecuentes durante condiciones de reposo, como han señalado otros autores (Pakozdy, Leschnik, Sarchachi Ali, et al., 2010; De Risio et al., 2015). El sueño no REM puede activar las descargas epilépticas, aumentando la sincronización neuronal cortical que desciende el umbral convulsivo (Tanaka & Naket, 1975; Steriade, McCormick & Sejnowski, 1993). Al contrario, la actividad convulsiva es mucho menos probable durante las situaciones de alerta y el sueño REM (Shouse, Staba, Saquib, & Farber, 2001; Shouse, Scordato, Farber, et al., 2004). Este efecto es mucho menos manifiesto cuando hay un trastorno estructural o metabólico subyacente (Pakozdy, Halasz & Klang, 2014). Así, la asociación entre crisis generalizadas y el estado de sueño o despertar puede ser un fuerte indicador de EI. En este sentido, la EICG se asemeja a la EI “con crisis TC generalizadas solamente” de los humanos (antes llamada epilepsia con crisis generalizadas TC al despertar) (Scheffer et al., 2017).

El grupo más afectado por EICG fue el de los mestizos (56 perros -37,84%-). De los pe-

rrros de raza, el grupo 2 fue el más numeroso (58 perros -39,19%-), con una sobrerrepresentación de Caniche (26 perros -17,57%-) y Beagle (8 perros -5,4%-), seguido por el grupo 4 (27 perros -18,24%), con una sobrerrepresentación de Bulldog francés (5 perros -3,38%-) y Labrador (4 perros -2,7%-) (ver Tabla 1).

Las razas de perros en las que se ha identificado una predisposición a la EIC incluyen al Pastor Australiano, Pastor Belga, Border collie, Lobero Irlandés, Labrador, Pequeño Basset Griffón Vendeano, Spitz finlandés y Spinone Italiano (Hülsmeier et al., 2015; Charalambous, Fischer, Potschka et al., 2022, en prensa). De esta lista, en este estudio solamente tuvo una representación significativa el Labrador, con una cantidad de casos muy inferior respecto a otras razas. Como señalan otros autores (Togawa, 2019), parece evidente que la distribución epidemiológica de la EIC varía de región a región, debido a las diferencias geográficas en las poblaciones de razas de perros. Por este motivo, el conocimiento preciso de la distribución regional de EIC es un factor relevante para el desarrollo de trabajos de investigación. Teniendo en cuenta estas características, podría adquirir relevancia el agrupamiento de razas según su linaje genético (Ostrander, 2008).

Varios trabajos señalaron altas prevalencias de EIC en Caniche (8 a 23%) (Licht et al., 2002; 2007; Pellegrino et al., 2011b; Grayzel & Lefebvre 2014; Hamamoto, Hasegawa, Mizoguchi, et al., 2016; Togawa, 2019). A excepción de los trabajos de Licht et al. (2002; 2007), no se discriminaron los tipos de crisis. Los hallazgos de este estudio indican que, más allá de su popularidad, el Caniche es una raza particularmente predispuesta a distintos fenotipos clínicos de EIC, que pueden diferir entre poblaciones geográficamente distintas (Hülsmeier et al., 2015).

En relación al Beagle, la literatura no indica una predisposición racial en particular para la EIC, salvo en perros estrechamente relacionados entre sí, en los que la prevalencia varía de 6 a 66% (Koestner & Refheld 1968); Redman &

Weir 1969; Edmonds et al., 1978). Los Beagle de este estudio no tenían ninguna relación de parentesco entre ellos, y la proporción de perros afectados por EICG (7%) es muy superior a la proporción de los que acuden a consulta neurológica en general (1.5%). Nuevamente, resulta evidente que el fenotipo clínico puede variar entre razas con distinta ubicación geográfica (Hülsmeier et al., 2015).

El Bulldog francés es una raza popular en Argentina; representa el 7% de los perros que acuden a consulta neurológica general, por su alta prevalencia de este tipo de trastornos (Maysse, Desquillet, Jeandel, & Blot, 2017). Sin embargo, la epilepsia no ha sido analizada sistemáticamente en esta raza (Chan, Leschnik & Pakozdy, 2019). En un estudio, el 73% de los perros con crisis epilépticas tuvieron EI, con crisis generalizadas en 13 individuos, focales en 6, y focales-generalizadas en los 3 restantes (Chan et al., 2019). En este estudio, la cantidad de Bulldog francés con EICG probablemente sea proporcional a la cantidad de perros atendidos, como han sugerido otros autores para otras razas (Farnbach, 1984).

Respecto a la EI en Labrador, un estudio comunicó los tipos de crisis como generalizadas en el 24% de los perros (Berendt et al., 2002). Otros 2 estudios describieron crisis generalizadas en el 91% (Heynold et al., 1997) y 96% de los perros (Jaggy, Faissler, Gaiillard, et al., 1998). En este estudio, la proporción de animales afectados por EICG es semejante a la de perros atendidos, al igual que sucede con el Bulldog francés.

Los perros con EICG tienen un peso corporal significativamente superior a los perros con otros tipos de epilepsia; más arriba se han discutido las posibles implicancias del peso en la predisposición a tener un tipo de epilepsia, y no otro, y en los resultados del tratamiento.

Respecto a los resultados de la terapia, el 47,4% de los perros con EICG resultaron libres de crisis; el 70% de ellos fue tratado con 1 MAC, y 9 individuos lograron una resolución

completa. En relación con los epilépticos farmacorresistentes en particular (25 perros), hubo fracaso terapéutico en el 24% de los casos tratados con 3 o 4 MACs (6 perros), éxito terapéutico parcial en el 68% (17 perros), y un estado de libre de crisis en el 8% (2 perros). Estos datos indican que no se debe estigmatizar a este tipo de pacientes porque, cuando el tutor acompaña las decisiones terapéuticas del especialista, los resultados pueden ser buenos.

Epilepsias combinadas focales y generalizadas

La combinación de crisis de inicio focal con crisis de inicio generalizado fue la presentación menos frecuente de la EIC, y se observó en el 12,4% de los casos totales. El grupo más afectado fue el de los mestizos (15 perros -46,87%-), seguidos por el grupo 2 (14 perros -43,75%-), con una sobrerrepresentación de Caniche (7 perros -21,87%-) y Vizsla (2 perros -6,25%-), y el grupo 4, representado únicamente por el Cane Corso (2 perros -6,25%-).

La presencia del Caniche en este grupo refuerza el concepto que la heterogeneidad genética en la misma raza es posible (Licht et al., 2007). Tal como sucede entre familias en humanos (Lopes-Cendes, Scheffer, et al., 2017; Gourfinkel-An, Baulac, Nabbout, et al., 2004), puede haber diferentes subtipos de EIC en una única raza, producto de mutaciones distintas, diferentes modos de herencia, o ambos.

Llama la atención la presencia de las razas Vizsla y Cane Corso, que representan una bajísima proporción de los casos neurológicos generales atendidos (0,34% y 0,26%, respectivamente), por lo que la cantidad de individuos afectados por EICCo adquiere mayor relevancia. Estudios epidemiológicos de prevalencia poblacional en razas específicas con EIC han provisto evidencia de una condición hereditaria en Vizsla (Patterson et al., 2003). Un estudio genealógico de más de 100 Cane Corso (<https://dog-genetics.genouest.org/en/epilepsy>), sugirió que el modo de transmisión más probable en

esta raza es monogénico autosómico recesivo. Los perros de ambas razas de este estudio (2 Vizsla y 2 Cane corso) no tenían ninguna relación de parentesco entre ellos, de acuerdo a los dichos de los tutores.

La respuesta al tratamiento de la EICCo es muy similar a la de la EICG. El análisis del grupo de perros epilépticos farmacorresistentes en particular (4 perros), mostró un estado libre de crisis en el 25% de los perros (1 perro), éxito terapéutico parcial en el 50% (2 perros) y fracaso terapéutico en el 25% restante (1 perro), utilizando 3 MACs.

Etiología

Idiopático significa sin etiología conocida o supuesta, aparte de una posible predisposición hereditaria (Comisión de Clasificación y nomenclatura ILAE 1985). El término griego “idios” se refiere a uno mismo, a lo propio y personal, y refleja la etiología genética, sin decirlo explícitamente. Por otra parte, “genético” puede malinterpretarse como sinónimo de “hereditario” (Scheffer et al., 2017).

En comparación a las alteraciones estructurales, las causas genéticas de EIC son poco conocidas (Ekenstedt, Patterson & Mickelson, 2012; Löscher, 2022). Se comunicó una mutación de sentido erróneo en *LGI2* que causa la EFJBR del Lagotto Romagnolo (Jokinen et al., 2007; Seppälä et al., 2011); y una delección 4-bp recesiva con penetrancia completa en el gen *GTPasa 1* de la familia *DIRAS* (*DIRAS1*), asociada con la EMGF del Rodesiano (Wielander et al., 2017; Wielander, 2018). Sin embargo, la mayoría de las EICs son de herencia compleja, asociadas a múltiples genes (Löscher, 2022). Un estudio en Pastor Belga detectó una asociación en CFA37 con un polimorfismo de un solo nucleótido en *ADAM23*, cuya homocigosis incrementa 7,4 veces el riesgo de presentar EIC (Koskinen, Seppälä, Weissl, et al., 2017). El genotipo homocigoto se halló en 19% de perros afectados de otras 12 razas. Otro estudio

en Pastor Belga encontró 2 loci interactuantes en CFA14 y en CFA37, cerca de *ADAM23*, con ciertos genotipos en ellos asociados con mayor riesgo de EIC (Belanger, Famula, Gershony, et al., 2020).

En este estudio no hubo Lagotto Romagnolo ni Rodesiano; Caniche y Beagle representaron las razas que tuvieron el genotipo homocigoto *ADAM23* que predice riesgo incrementado. Notoriamente, todas pertenecen al grupo 2, que fue el que más casos de EIC presentó. El sistema de clasificación canina en base al acervo génico común es extremadamente útil para los estudios de cartografía genética de enfermedades (Ostrander, 2008). El agrupamiento por razas puede ser una herramienta para que los estudios regionales puedan ser extrapolados a distintas áreas geográficas.

Es llamativa la gran cantidad de casos para todos los tipos de EIC que incluyen al Caniche y, en la EICF, la similitud clínica con la que presenta el Labrador. Las mutaciones en un mismo gen pueden causar diferentes síndromes epilépticos (heterogeneidad fenotípica), y el mismo síndrome puede ser provocado por mutaciones en distintos genes (heterogeneidad genotípica). La variabilidad fenotípica ha sido atribuida a genes modificadores, o polimorfismos que determinan la expresión fenotípica o, alternatively, a factores ambientales (Lopes-Cendes et al., 2000; Gourfinkel-An et al., 2004; Rosati & Guerrini 2014).

Limitaciones del estudio

Las principales limitaciones de este estudio tienen que ver con su carácter retrospectivo, con el nivel de confianza que brinda la metodología de diagnóstico de la EIC, y con el hecho que la raza de los perros fue establecida en base a su fenotipo clínico, y no a su pedigrí.

En relación al carácter retrospectivo, muchos datos no pudieron verificarse o ampliarse, ya sea porque los tutores no fueron capaces de recordar detalles del pasado, o bien porque no

se los pudo ubicar para consultarles sobre aspectos específicos que no fueron registrados en su momento. Eso limitó el tamaño muestral, porque se decidió incluir solamente los perros en los que los datos obtenidos fueron suficientemente confiables y homogéneos para toda la población.

Con respecto al diagnóstico de la EIC, el examen físico y neurológico sistemático y prolongado en el tiempo permite lograr un diagnóstico altamente presuntivo, pero con un nivel de confianza bajo. Si bien este tema ha sido discutido más arriba, en el caso de no tener acceso o disponibilidad a métodos complementarios (por ejemplo, IRM o análisis de líquido cefalorraquídeo) el seguimiento del paciente debe ser necesariamente prolongado y su examen debe realizarse en forma protocolizada y exhaustiva, para poder determinar en forma inequívoca la ausencia de signos neurológicos interictales. Si bien esta práctica reduce significativamente el riesgo de equivocación, no permite sustituir a los métodos de diagnóstico complementario más sensibles y específicos.

Respecto a la clasificación de los movimientos involuntarios como crisis focales, su diferenciación con trastornos paroxísticos del movimiento puede ser sumamente dificultosa, especialmente en ausencia de alteraciones claras de la conciencia o de signos autonómicos. De modo que es posible que algunos de los eventos que fueron clasificados como crisis epilépticas focales motoras fueran en realidad trastornos del movimiento.

La clasificación de los perros por raza y por grupos de razas (según su acervo genético), fue realizada exclusivamente en base al aspecto fenotípico. Sin embargo, un perro se nombra como miembro de una raza mediante el análisis genético o por registros escritos de su ascendencia (pedigrí). Sin esas pruebas, la identificación de una raza específica tiene un nivel de confianza bajo. Los registros de raza pueden estar en manos de particulares, clubes u otras organizaciones. En este entorno regional, es muy fre-

cuente que se comercialicen animales de raza sin la constancia de su registro de ascendencia, para abaratar los costos. También sucede, en criaderos familiares pequeños, que se obvian los trámites de inscripción en la organización correspondiente. De este modo, los animales de raza pierden su registro de ascendencia. Si bien se excluyeron los perros que no tuvieran un aspecto muy ajustado con el estándar correspondiente a su raza, sin duda la falta de registro es una de las limitantes para los objetivos del trabajo.

CONCLUSIONES

En determinadas situaciones, el diagnóstico y la clasificación semiológica de la EIC puede realizarse a partir del examen neurológico sistemático y eficiente, con una BDM de sangre y orina. Sin embargo, el nivel de confianza alcanzado con este procedimiento es bajo, y solamente llega a ser suficiente y adecuado realizando un seguimiento prolongado en el tiempo, de no menos de 2 años. Este hecho constituye un dato de gran relevancia en entornos donde no hay disponibilidad y/o accesibilidad a los métodos complementarios incluidos en los niveles II y III de la propuesta IVETF 2015.

Los perros, al igual que los humanos, tiene distintos tipos de epilepsia, definidos primariamente por el tipo de crisis (Fisher et al., 2017; Scheffer et al., 2017). Esta variedad también se observa dentro de cada raza. Las diferencias no se limitan exclusivamente al fenotipo clínico; también se observan en los resultados de la terapia, y en algunas características de los animales afectados, como el estado reproductivo, el peso, la raza y el grupo al que pertenecen. En consecuencia, cuando se analizan las características de la EIC es importante hacerlo para cada tipo de epilepsia por separado.

En las EIFs encontramos una clara sobrerrepresentación de Caniches. Es probable que en ellos haya una presentación clínica particular de la EICF, específica de raza.

Comparando los resultados con los de otros estudios epidemiológicos (Togawa, 2019), parece evidente que el análisis de la EIC requiere un abordaje regional, por las diferencias geográficas en la popularidad de ciertas razas. En este sentido, la clasificación por grupos de acuerdo al linaje genético (Ostrander, 2008) puede contribuir a una identificación de patrones de comportamiento para los distintos tipos de EIC.

REFERENCIAS

- Aiello, G., Santos, R.P., Beckmann, D.V., Andrades, A.O., Ripplinger, A., da Silva A.P., y Mazzanti, A. (2012). Epilepsia em cães: 66 casos (2005-2010), *Pesq Vet Bras*, 32(4), 347-351. doi: 10.1590/S0100-736X2012000400012.
- Armaşu, M., Packer, R.M.A., Cook, S., Solcan, G., y Volk, H.A. (2014). An exploratory study using a statistical approach as a platform for clinical reasoning in canine epilepsy, *Vet J*, 202, 292-296. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.08.008.
- Bazan, A.C., Montenegro, M.A., Cendes, F., Min, L.L., y Guerreiro, C.A.M. (2005). Menstrual cycle worsening of epileptic seizures in women with symptomatic focal epilepsy, *Arq Neuropsiquiatr*, 63, 751-756. doi: 10.1590/s0004-282x2005000500006.
- Belanger, J.M., Famula, L.C., Gershony, M.K., Palij, M.K. y Oberbauer, A.M. (2020). Genome-wide association analysis of idiopathic epilepsy in the Belgian shepherd, *Canine Medicine and Genetics*, -7-12. doi: 10.1186/s40575-020-00091-x.
- Berendt, M., y 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, L.G., Alban, L. y Alving, J. (2002). A cross-sectional study of epilepsy in Danish Labrador Retrievers: prevalence and selected risk factors, *J Vet Intern Med*, 16(3), 262-268. doi: 10.1892/0891-6640(2002)016<0262:acsoei>2.3.co;2.
- Berendt, M., Gredal, H., y Alving, J. (2004). Characteristics and phenomenology of epileptic partial seizures in dogs: similarities with human seizure semiology, *Epilepsy Res*, 61: 167-173. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2004.07.009.
- Berendt, M., Farquhar, R.G., Mandigers, P.J.J., Pakozdy, A., Bhatti, S.F.M., De Risio, L., Fischer, A., Long, S., Matiasek, K., Muñana, K., Patterson, E.E., Penderis, J., Platt, S., Podell, M., Potschka, H., Pumarola Batlle, M., Rusbridge, C., Stein, V.M., Tipold, A., y Volk, H.A. (2015). International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals, *BMC Vet Res*, 11, 182, doi: 10.1186/s12917-015-0461-2.
- Berendt, M., Gulløv, C.H., Christensen, S.L., Gudmundsdottir, H., Gredal, H., Fredholm, M., y Alban, L. (2008). Prevalence and characteristics of epilepsy in the Belgian shepherd variants Groenendael and Tervueren born in Denmark 1995-2004, *Acta Vet Scand*, 50, 51. doi: 10.1186/1751-0147-50-51.
- Bhatti, S.F.M., De Risio, L., Muñana, K., Penderis, J., Stein, V.M., Tipold, A., Berendt, M., Farquhar, R.G., Fischer, A., Long, S., Löscher, W., Mandigers, P.J.J., Matiasek, K., Pakozdy, A., Patterson, E.E., Platt, S., Podell, M., Potschka, H., Rusbridge, C., y Volk, H.A. (2015). International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe, *BMC Vet Res*, 11, 176. doi: 10.1186/s12917-015-0464-z.
- Buterbaugh, G.G., y Hudson, G.M. (1991). Estradiol replacement to female rats facilitates dorsal hippocampal but not ventral hippocampal kindled seizure acquisition, *Exp Neurol*, 111, 55-64. doi: 10.1016/0014-4886(91)90050-m.
- Buterbaugh, G.G. (1987a). Postictal events in amygdala-kindled female rats with

- and without estradiol replacement, *Exp Neurol*, 95, 697-713. doi: 10.1016/0014-4886(87)90310-4.
- Buterbaugh, G.G. (1987b). Acquisition of amygdala-kindled seizures in female rats: relationship between the effect of estradiol and intra-amygdaloid electrode location, *Pharmacol Biochem Behav*, 28, 291-297. doi: 10.1016/0091-3057(87)90227-9.
- Buterbaugh, G.G. (1989). Estradiol replacement facilitates the acquisition of seizures kindled from the anterior neocortex in female rats, *Epilepsy Res*, 4, 207-125. doi: 10.1016/0920-1211(89)90005-3.
- Callaway, E. (2022). Big dog, Little dog: mutation explains range of canine sizes, *Nature*, 602 (7895), 18. doi: 10.1038/d41586-022-00209-0.
- Cappelletti, C. (1992). Estadística experimental (1^{era}. ed.). Buenos Aires, Argentina, Agro-Vet.
- Casal, M.L., Munuve, R.M., Janis, M.A., Werner, P., y Henthorn, P.S. (2006). Epilepsy in Irish Wolfhounds, *J Vet Intern Med*, 20(1), 131-135. doi: 10.1892/0891-6640(2006)20[131:eiiw]2.0.co;2.
- Cerda-Gonzalez, S., Packer, R.A., Garosi, L., Lowrie, M., Mandigers, P.J.J., O'Brien, D.P., Volk, H.A. (2021). International veterinary canine dyskinesia task forcé ECVN consensus statement: Terminology and classification. *J Vet Intern Med*, 35(3), 1218-1230.
- Chan, T., Leschnik, M., y Pakozdy, A. (2019). Aetiology and Outcome in French Bulldogs with Epileptic Seizures. A retrospective study. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift – Veterinary Medicine Austria*, 106, 233-239.
- Chandler, K. (2006). Canine epilepsy: what can we learn from human seizure disorders? *Vet J*, 172, 207-17. doi: 10.1016/j.tvjl.2005.07.001.
- Charalambous, M., Brodbelt, D., y Volk, H.A. (2016). The evidence behind the treatment of canine idiopathic epilepsy. *Veterinary evidence on line*, Vol1, Issue 1. doi: 10.18849/ve.v1i1.9.
- Charalambous, M., Fischer, A., Potschka, H., Walker, M., Raedt, R., y Vonck, K. (en prensa) Translational veterinary epilepsy –a win-win situation between human and veterinary neurology? *Vet Rec* (aceptado en marzo 2022).
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. (1985), *Epilepsia*, 26, 268-278.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes (1989), *Epilepsia*, 30, 389-399. doi: 10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x.
- Conover, W.J. (1980). *Practical Nonparametric Statistics* (3rd ed.). New York, USA, John Wiley & Sons Inc.
- De Risio, L., Bhatti, S., Muñana, K., Penderis, J., Stein, V., Tipold, A., Berendt, M., Farquhar, R., Fischer, A., Long, S., Mandigers, P.J.J., Matiassek, K., Packer, R.M.A., Pakozdy, A., Patterson, N., Platt, S., Podell, M., Potschka, H., Pumarola Batlle M.....Volk, H.A. (2015). International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs, *BMC Vet Res*, 11, 148. doi:10.1186/s12917-015-0462-1.
- Di Rienzo, J., Casanoves, F., Balzarini, M., Gonzalez, L., y Tablada, M. (2019). *InfoStat versión 2019*. F. U. Centro de Transferencia InfoStat, Editor. Recuperado de <http://www.infostat.com.ar>.
- Edmonds, H.L., Bellin, S.I., Chen, F.C., y Hegerberg, G.A., (1978). Anticonvulsant properties of ropizine in epileptic and nonepileptic beagle dogs, *Epilepsia*, 19, 139-46. doi: 10.1111/j.1528-1157.1978.tb05024.x
- Edwards, H., Burnham, W.M., y Mendonca, A. (1999). Steroid hormones affect limbic after discharge thresholds and kindling rates in

- adult female rats, *Brain Res*, 838, 136-150. doi: 10.1016/s0006-8993(99)01619-4.
- Ekenstedt, K.J., Patterson, E.E., y Mickelson, J.R. (2012). Canine epilepsy genetics, *Mamm Genome*, 23(1-2), 28-39. doi: 10.1007/s00335-011-9362-2.
- Farnbach, G.C. (1984). Seizures in the dog. Part I: basis, classification and predilection, *Compend Cont Educ Pract Vet*, 6, 569-576.
- Fisher, R.S., Cross, J.H., French, J.A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F.E., Lagar, L., Moshe, S.L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I.E., y Zuberi, S.M. (2017). Clasificación operacional de los tipos de crisis por la Liga Internacional contra la Epilepsia: Documento - Posición de la Comisión para Clasificación y Terminología de la ILAE, *Epilepsia*, 58(4), 220-530. doi: 10.1111/epi.13670.
- Foster, E.S., Carrillo, J.M., y Patnaik, A.K. (1988). Clinical signs of tumors affecting the rostral cerebrum in 43 dogs, *J Vet Intern Med*, 2, 71-74. doi: 10.1111/j.1939-1676.1988.tb02796.x.
- Fredsø, N., Toft, N., Sabers, A., y Berendt, M. (2016). A prospective study observational longitudinal study of new-onset seizures and newly diagnosed epilepsy in dogs, *BMC Vet Res*, 13, 54, <https://doi.org/10.1186/s12917-017-0966-y>.
- Grayzel, S., y Lefebvre, S. (2014). Descriptive epidemiology of idiopathic seizures in dogs, *Vet focus*, 24, 25-27.
- Gourfinkel-An, I., Baulac, S., Nabbout, R., Ruberg, M., Baulac, M., Brice, A., LeGuern, E. (2004). Monogenic idiopathic epilepsies, *Lancet Neurol*, 3, 209-218.
- Gulløv, C.H., Toft, N., Baadsager, M.M.N., y Berendt, M. (2011). Epilepsy in the Petit Basset Griffon Vendéen: prevalence, semiology, and clinical phenotype, *Vet Intern Med*, 25(6), 1372-1378. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.00791.x.
- Guo, D., Zeng, L., Brody, D.L., y Wong, M. (2013). Rapamycin attenuates the development of posttraumatic epilepsy in a mouse model of traumatic brain injury, *PLoS One*, 8(5), e64978. doi: 10.1371/journal.pone.0064078.
- Hamamoto, Y., Hasegawa, D., Mizoguchi, S., Yu, Y., Eada, M., Kuwabara, T., Fujiwara-Igarashi, A. y Fujita, M. (2016). Retrospective epidemiological study of canine epilepsy in Japan using the International Veterinary Epilepsy Task Force classification 2015 (2003–2013): etiological distribution, risk factors, survival time, and lifespan, *BMC Vet Res*, 12, 248-262. doi: 10.1186/s12917-016-0877-3.
- Harvey, S. (2010). Extrapituitary growth hormone, *Endocrine*, 38, 335-359. doi: 10.1007/s12020-010-9403-8.
- Heynold, Y., Faissler, D., Steffen, F., y Jaggy, A. (1997). Clinical, epidemiological and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 labrador retrievers: a long-term study, *J Small Anim Pract*, 38(1), 7-14. doi: 10.1111/j.1748-5827.1997.tb02977.x.
- Heske, L., Nodtvedt, A., Jaderlund, K.H., Berendt, M. y Egenvall, A. (2014). A cohort study of epilepsy among 665,000 insured dogs: incidence, mortality and survival after diagnosis, *Vet J*, 202(3), 471-476. Doi:10.1016/J.TVJL.2014.09.023.
- Hom, A.C., y Buterbaugh, G.G. (1986). Estrogen alters the acquisition of seizures kindled by repeated amygdala stimulation or pentylenetetrazol administration in ovariectomized female rats, *Epilepsia*, 27, 103-108. doi: 10.1111/j.1528-1157.1986.tb03510.x.
- Hülsmeier, V.I., Fischer, A., Mandigers, P.J.J.J., De Risio, L., Berendt, M., Rusbridge, C., Bhatti, S.F.M., Oakozy, A., Patterson, E.E., Platt, S., Packer, R.M.A., y Volk, H.A. (2015). International Veterinary Epilepsy Task Force's current understanding of idiopathic epilepsy of genetic or suspected genetic origin in purebred dogs, *BMC Vet Res*, 11, 175. doi: 10.1186/s12917-015-0463-0.
- Jaggy, A., Faissler, D., Gaillard, C., Srenk, P., y Graber, H. (1998). Genetic aspects

- of idiopathic epilepsy in Labrador Retrievers, *J Small Anim Pract*, 39, 275-280. doi: 10.1111/j.1748-5827.1998.tb03650.x.
- Jiang, G., Wang, W., Cao, Q., Gu, J., Mi, X., Wang, K., Chen, G, y Wang, X. (2015). Insulin growth factor-1 (IGF-1) enhances hippocampal excitatory and seizure activity through IGF-1 receptor-mediated mechanisms in the epileptic brain, *Clin Sci (Lond.)*, 129(12), 1047-1060. doi: 10.1042/CS20150312.
- Jokinen, T.S., Metsähonkala, L., Bergamasco, L., Viitmaa, R., Syrjä, P., Lohi, H., Snellman, M., Jeserev, J., y Cizinauskas, S. (2007). Benign familial juvenile epilepsy in lagotto romagnolo dogs, *J Vet Intern Med*, 21(3), 464-471. doi: q0.1892/0891-6640(2007)21[464:bfjeil]2.0.co;2.
- Kearsley-Fleet, L., O'Neill, D.G., Volk, H.A., Church, D.B., y Brodbelt, D.C. (2013). Prevalence and risk factors for canine epilepsy of unknown origin the UK, *Vet Rec*, 172(13), 338. doi: 10.1136/vr.101133.
- Koestner, A., y Rehfeld, C.E. (1968). Idiopathic epilepsy in a beagle colony. *ANL-7535 ANL Rep*, 178-179.
- Koskinen L.L.E., Seppälä E.H., Weissl J, Jokinen, T.S., Viitmaa, R., Hänninen, R.L., Quignon, P., Fischer, A., André, C., y Lohi, H. (2017). ADAM23 is a common risk gene for canine idiopathic epilepsy. *BMC Genetics*, 18:8. doi: 10.1186/s12863-017-0478-6.
- Licht, B.G., Licht, M.H., Harper, K.M., Lin, S., Curtin, J.J., Hyson, L.L., y Willard, K. (2002). Clinical presentations of naturally occurring canine seizures: similarities to human seizures, *Epilepsy Behav*, 3(5), 460-470. doi: 10.1016/s1525-5050(02)00523-1.
- Licht, B.G., Lin, S., Luo, Y., Hyson, L.L., Licht, M.H., Harper, K.M., Sullivan, S.A., Fernandez, S.A., y Johnston, E.V. (2007). Clinical characteristics and mode of inheritance of familial focal seizures in Standard Poodles, *J Am Vet Med Assoc*, 231(10), 1520-1528. doi: 10.2460/javma.231.10.1520.
- Lopes-Cendes, I., Scheffer, I.E., Berkovic, S.F., Rousseau, M., Andermann, E., y Rouleau, G.A. (2000). A new locus for generalized epilepsy with febrile seizures plus maps to chromosome 2, *Am J Hum Genet*, 66, 698-701. doi:10.1086/302768.
- Löscher, W. (2022). Dogs as a natural animal model of epilepsy, *Front Vet Sci*, 9, 928009. doi: 10.3389/fvets.2022.928009.
- Lowrie, M., Bessant, C., Harvey, R.J., Sparkes, A., y HGarosi, L. (2016). Audiogenic reflex seizures in cats, *J Fel Med Surg*, 18(4), 328-336. doi: 10.1177/1098612X15582080.
- Lowrie, M., y Garosi, L. (2017). Classification of involuntary movements in dogs: paroxysmal dyskinesias, *Vet J*, 220, 65-71. doi: 10.1016/j.tvjl.2016.12.017.
- Mayousse, V., Desquilbet, L., Jeandel, A., y Blot, S. (2017). Prevalence of neurological disorders in French bulldog: A retrospective study of 343 cases (2002-2016), *BMC Vet Res*, 13(1), 212. doi: 10.1186/s12917-017-1132-2.
- Ostrander, E.A. (2008). Base genética de la morfología canina, *Investigación y Ciencia (US)*, 376, 26-34.
- Pakozdy, A., Leschnik, M., Sarchachi Ali A., Tichy, A.G., y Thalhammer, J.G. (2010). Clinical comparison of primary versus secondary epilepsy in 125 cats, *J Feline Med Surg*, 12, 910-916. doi: 10.1016/j.jfms.2010.07.001.
- Pakozdy, A., Halasz, P., Klang, A. (2014). Epilepsy in Cats: Theory and Practice, *J Vet Intern Med*, 28, 255-263. doi: 10.1111/jvim.12297.
- Patterson, E.E., Mickelson, J.R., Da, Y., Roberts, M.C., McVey A.S., O'Brien, D.P., Johnson, G.S., y Armstrong, P.J. (2003). Clinical characteristics and inheritance of idiopathic epilepsy in Vizslas, *J Vet Intern Med*, 17, 319-325. doi: 10.1111/j.1939-1676.2003.tb02455.x.
- Patterson, E.E., Armstrong, P.J., O'Brien, D.P., Roberts, M.C., Johnson, G.S., y Mickel-

- son, J.R. (2005). Clinical description and mode of inheritance of idiopathic epilepsy in English Springer Spaniels, *J Am Vet Med Assoc*, 226, 54-58. doi: 10.2460/javma.2005.226.54.
- Patterson, E.E. (2014). Canine epilepsy: an underutilized model, *ILAR J*, 55, 182-186. doi: 10.1093/ilar/ilu021
- Pellegrino, F., Pacheco, E., y Vazzoler, M.L. (2011a). Caracterización de los trastornos neurológicos en los perros: 1652 casos (marzo 2008-junio 2010). Parte I, *Revista Argentina de Neurología Veterinaria*, 1(2), 78-96.
- Pellegrino, F., Pacheco, E., y Vazzoler, M.L. (2011b). Características clínicas y respuesta al tratamiento de perros con epilepsia idiopática: 326 casos, *Revista Argentina de Neurología Veterinaria*, 1(2), 129-144.
- Pellegrino, F. (2021). Algunas consideraciones complementarias a las declaraciones de consenso IVETF 2015. Parte 1: Clasificación de las crisis epilépticas y de las epilepsias, *Revista Argentina de neurología Veterinaria*, 9(2), 1-13.
- Pellegrino, F., Nucera, C., y Blanco, C. (2021). Efecto de la administración oral de ivermectina como adyuvante en el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente en perros, *Revista Hospitales Veterinarios*, volumen 1 N°1, 9-27.
- Pellegrino; F, Alarcón, F., Castro Borda, S., Diblasi, A., Espina, C., Garibaldi, L., Pacheco, E.L., Patricelli, A., Rigazzi, A., Stangafarro, R., y Toledo, V. (2022a). Propuesta de consenso del Grupo de Trabajo de la Reunión Argentina de consenso en epilepsia veterinaria en definiciones, clasificación etiológica de las crisis cerebrales y clasificación semiológica de las crisis epilépticas en animales de compañía, *Revista Argentina de Neurología Veterinaria*, 10(1), 3-15.
- Pellegrino; F, Alarcón, F., Castro Borda, S., Diblasi, A., Espina, C., Garibaldi, L., Pacheco, E.L., Patricelli, A., Rigazzi, A., Stangafarro, R., y Toledo, V. (2022b). Propuesta de consenso del Grupo de Trabajo de la Reunión Argentina de consenso en epilepsia veterinaria en clasificación semiológica de las epilepsias en animales de compañía, *Revista Argentina de Neurología Veterinaria*, 10(1), 16-23.
- Plassais, J., vonHoldt, B.M., Parker, H.G., Carmagnini, A., Dubos, N., Papa, I., Bevant, K., Derrien, T., Hennelly, L.M., Whitaker, D.T., Harris, A.C., Hogan, A.N., Huson, H.J., Zai- bert, V.F., Linderholm, A., Haile, J., Fest, T., Habib, B., Sacks, B.N.,... Ostrander, E.A. (2022). Natural and human-driven selection of a single non-coding body size variant in ancient and modern canids, *Curr Biol*, 32, 889-897. doi: 10.1016/j.cub.2021.12.036.
- Podell, M., Fenner, W.R., y Powers, J.D. (1995). Seizure classification in dogs from a nonreferral-based population, *J Am Vet Med Assoc*, 206(11), 1721-1728.
- Potschka, H., Fischer, A., Löscher, W., Patterson, N., Bhatti, S., Berendt, M., De Risio, L., Farquhar, R., Long, S., Mandigers, P., Matiasek, K., Muñana, K., Pakozdy, A., Penderis, J., Platt, S., Podell, M., Rusbridge, C., Stein, V., Tipold, A., y Volk, H.A. (2015). International veterinary epilepsy task force consensus proposal: outcome of therapeutic interventions in canine and feline epilepsy, *BMC Vet Res*, 11, 177. doi: 10.1186/s12917-015-0465-y.
- Redman, H.C., y Weir, J.E. (1969). Detection of naturally occurring neurologic disorders of beagle dogs by electroencephalography, *Am J Vet Res*, 30, 2075-2082.
- Rosati, A., y Guerrini, R. (2014). What causes epilepsy? En R.A. Gross, y J.W. Mink (Eds.), *Epilepsy* (pp 15-27). Singapur, India: Wiley Blackwell,
- Scharfman, H.E., y MacLusky, N.J. (2006). The influence of gonadal hormones on neuronal excitability, seizures, and epilepsy in the female, *Epilepsia*, 47(9), 1423-1440. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00672.x.

- Scheepens, A., Sirimanne, E.S., Breier, B.H., Clark, R.G., Gluckman, P.D., y Williams, C.E. (2001). Growth hormone as a neuronal rescue factor during recovery from CNS injury, *Neuroscience*, 104, 677-687. doi: 10.1016/s0306-4522(01)00109-9.
- Scheffer, I.E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M.B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G.W., Moshe, S.L., Nordli, D.R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y-H., y Zuberi, S.M.. (2017). Clasificación de las epilepsias de la ILAE: Documento de posición de la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE, *Epilepsia*, 58(4), 512-521. doi: 10.1111/epi.13709
- Schwartz-Porsche, D. (1986). Epidemiological, clinical and pharmacokinetic studies in spontaneously epileptic dogs and cats, *Am Col Vet Intern Med*, 4, 1161-1163.
- Seppälä, E.H., Jokinen, T.S., Fukata, M., Fukata, Y., Webster, M.T., Karlsson, E.K., Kilpinen, S.K., Steffen, F., Dietschi, E., Leeb, T., Eklund, R., Zhao, X., Rilstone J.J., Lindblad-Toh, K., Minassian, B.A., y Lohi, H. (2011). LGI2 truncation causes a remitting focal epilepsy in dogs, *PLoS Genet*, 7(7), e1002194. doi: 10.1371/journal.pgen.1002194.
- Shouse, M.N., Staba, M.N., Saquib, R.J., y Farber, P.R. (2001). Long-lasting effects of feline amygdala kindling on monoamines, seizures and sleep, *Brain Res*, 892, 147-165. doi: 10.1016/s0006-8993(00)03265-0.
- Shouse, M.N., Scordato, J.C., y Farber, P.R. (2004). Sleep and arousal mechanisms in experimental epilepsy: Epileptic components of NREM and antiepileptic components of REM sleep, *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 10, 117-121. doi: 10.1002/mrdd.20022.
- Song, Y., Pimentel, C., y Walters, K. (2016). Neuroprotective levels of IGF-1 exacerbate epileptogenesis after brain injury, *Scientific Reports*, 6, 32095. doi:10.1038/srep32095.
- Steriade, M., McCormick, D.A., y Sejnowski, T.J. (1993). Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain, *Science*, 262, 679-685. doi: 10.1126/science.8235588.
- Sutter, N.B., Bustamante, C.D., Chase, K., Gray, M.M., Zhao, K., Zhu, L., Padhukasahasram, B., Karlins, E., Davis, S., Jones, P.G., Quignon, P., Johnson, G.S., Parker, H.G., Fretwell, N., Mosher, D.S., Lawler, D.F., Satyaraj, E., Nordborg, M., Lark, K.G.,...Ostrander, E.A. (2007). A single IGF1 allele is a major determinant of small size in dogs, *Science*, 316(5289), 112-5. doi: 10.1126/science.1137045.
- Tanaka, T., y Naquet, R. (1975). Kindling effect and sleep organization in cats, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 39, 449-454. doi: 10.1016/0013-4694(75)90045-0.
- Togawa, G. (2019). A Retrospective study of canine idiopathic epilepsy in referral centers in Japan. Tesis doctoral. Universidad Azabu, Japón.
- Urkasemsin, G., y Olby, N.J. (2014). Canine paroxysmal movement disorders, *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 44, 1091-102. doi: 10.1016/j.cvsm.2014.07.006.
- Van Meervenne, S.A.E., Volk, H.A., Matiasek, K., y Van Ham, L.M.L. (2014). The influence of sex hormones on seizures in dogs and humans, *Vet J*, 201, 15-20. doi:10.1016/j.tvjl.2014.05.008.
- Wielander, F., Sarviaho, R., James, F., Hytönen, M.K., Cortez, M.A., Kluger, G., Koskinen, L.L.E., Arumilli, M., Kornberg, M., Bathen-Noethen, A., Tipold, A., Rentmeister, K., Bhatti, S.F.M., Hülsmeier, V., Boettcher, I.C., Tänsten, C., Flegel, T., Dierschi, E., Leeb, T.,...Lohi, H. (2017). Generalized myoclonic epilepsy with photosensitivity in juvenile dogs caused by a defective DIRAS family GTPase 1, *PNAS*, 114(10), 2669-2674. doi: 10.1073/pnas.1614478114.
- Wielander F. (2018). Clinical and electroencephalographic characterization of juvenile myoclonic epilepsy in Rhodesian Ridgebacks. Tesis doctoral. Universidad Ludwig-Maximilians, Munich.

Wirrell, E.C., Nabbout, R., Scheffer, I.E., Alsaadi, T., Bocacz, A., French, J.A., Hirsch, E., Jain, S., Kaneko, S., Riney, K., Samia, P., Carter Snead, O., Somerville, E., Specchio, N., Trinka, E., Zuberi, S.M., Bales-trini, S., Wiebe, S., Cross, J.H.,....Tinuoer,

P. (2022). Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions, *Epilepsia*, 2022:epi.17237. doi: 10.1111/epi.17237.