

**UNIVERSIDAD DE LA REPUBLICA
FACULTAD DE VETERINARIA**

**DETERMINACION DE SOBREVIDA EN CANINOS CON EPILEPSIA
PRIMARIA Y SECUNDARIA**

“por”

Marilina Virginia GONZALEZ OLIVE

TESIS DE GRADO presentada como uno
de los requisitos para obtener el título de
Doctor en Ciencias Veterinarias.
Orientación: Medicina Veterinaria

MODALIDAD: Ensayo Experimental

**MONTEVIDEO
URUGUAY
2014**

PÁGINA DE APROBACIÓN

Tesis de grado aprobada por: MARILINA GONZALEZ OLIVE

Presidente de mesa:

Dr. José Piaggio

Segundo miembro (Tutor):

Dr. Luis Delucchi

Tercer miembro (Co-Tutor):

Dr. Gonzalo Suárez

Fecha:

11/04/2014

Autor:

Br. Marilina González

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Luis Delucchi por su tutoría y al Dr. José Piaggio por su colaboración en la elaboración y procesamiento de los datos obtenidos.

A la Dra. Adriana López Quintana, por su apoyo y su incansable dedicación.

Al personal de biblioteca y Hemeroteca por siempre estar a disposición en la búsqueda y entrega del material bibliográfico.

Especialmente a mi familia por el afecto y la contención.

A mis compañeras de trabajo, Sofía, Pía y Cecilia por el apoyo.

A mis amigas que me alentaron en todo momento.

TABLA DE CONTENIDO

| | Página |
|--|--------|
| PAGINA DE APROBACIÓN..... | 2 |
| AGRADECIMIENTOS..... | 3 |
| TABLAS Y GRÁFICAS..... | 5 |
| RESUMEN..... | 6 |
| SUMMARY..... | 7 |
| INTRODUCCIÓN..... | 8 |
| REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA..... | 8 |
| <i>Definición y antecedentes</i> | 8 |
| <i>Anatomía del sistema nervioso</i> | 10 |
| <i>Fisiopatología</i> | 11 |
| <i>Clasificación de las convulsiones</i> | 12 |
| <i>Diagnóstico diferencial</i> | 16 |
| <i>Status epiléptico</i> | 17 |
| <i>Convulsiones en cluster</i> | 18 |
| <i>Tratamiento</i> | 18 |
| OBJETIVOS..... | 23 |
| MATERIALES Y MÉTODOS..... | 23 |
| RESULTADOS..... | 24 |
| DISCUSIÓN..... | 30 |
| CONCLUSIONES..... | 32 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 33 |

TABLAS Y GRÁFICAS

| Descripción | Página |
|--|--------|
| Tabla N°1: Clasificación de las convulsiones en base a los signos clínicos.... | 12 |
| Tabla N°2: Clasificación de las convulsiones según su etiología..... | 15 |
| Tabla N°3: Causas de convulsiones en base a la edad de aparición..... | 16 |
| Tabla N°4: Datos obtenidos en caninos diagnosticados con epilepsia primaria o secundaria en el Hospital de Facultad en el período 2004-2011..... | 26 |
| Tabla N°5: Sobrevida con los diferentes tratamientos..... | 28 |
| Tabla N°6: Sobrevida en relación al sexo..... | 29 |
| Gráfica N°1: Sobrevida en relación al tiempo de observación..... | 27 |
| Gráfica N°2: Sobrevida con los diferentes tratamientos..... | 28 |
| Gráfica N°3: Sobrevida en relación al sexo..... | 29 |
| Gráfica N°4: Tipos de epilepsia..... | 30 |

RESUMEN

La epilepsia incrementa el riesgo de mortalidad prematura. Aunque se han realizado varios estudios humanos y algunos estudios en medicina veterinaria, la prevalencia de la enfermedad y los factores que incrementan el riesgo de mortalidad en estos pacientes no han sido estudiados en Uruguay. El objetivo de este trabajo es describir la proporción y sobrevida de los caninos diagnosticados con epilepsia primaria y secundaria en la Unidad de Neurología del Hospital de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria, UdelaR, entre los años 2004 y 2011. Describiendo también las diferencias de supervivencia según el tipo de epilepsia, sexo, raza, edad del animal y tratamiento implementado. Se analizaron 1400 historias clínicas en busca de aquellos casos de caninos con diagnóstico de epilepsia primaria o secundaria. Se realizó seguimiento telefónico a los 35 diagnosticados con epilepsia. Los datos fueron analizados estadísticamente mediante el software de estadística STATA 12 y el Método de Kaplan – Meier. La proporción de epilepsia para la población estudiada fue de 2.5% con un mayor número de casos de epilepsia primaria aunque la sobrevida fue mayor en estos pacientes con un porcentaje cercano al 70% que permanecía vivo al finalizar el estudio. La proporción de machos fue mayor que la de hembras y estas presentaron una sobrevida un 10% más corta que los machos.

Hubo una mayor proporción de casos diagnosticados entre los 2 y 4 años, seguidos por el rango de 5 a 7 años. La sobrevida en los de terapia combinada de Fenobarbital más Bromuro de Potasio fue de 8,8 años, mientras que en los tratados con Fenobarbital como monoterapia fue de 6,13 años. Los caninos cruzas son los que presentaron una mayor sobrevida. Los resultados obtenidos son comparables a los observados en otros estudios realizados en veterinaria. La mayor sobrevida observada en los pacientes tratados con terapia combinada podría merecer la realización de un estudio particular aleatorizado para evaluar tratamientos.

SUMMARY

Epilepsy in dogs results in premature death. Although there have been several human and some veterinary studies, the prevalence for this disease and the factors that increase the mortality risk in these patients have not been studied in Uruguay. The objective of this paper is to determine the prevalence and survival of canines diagnosed with primary and secondary epilepsy in the Neurology Unit - Small Animals, at the Veterinary School, Uruguayan Republic University between the years 2004 and 2011. The differences in survival rates according to the type of epilepsy; sex; breed; age and implemented treatment were also determined. One thousand and four hundred canine medical records were analyzed for cases of primary and secondary epilepsy. Telephone follow-up was performed for the 35 dogs diagnosed with epilepsy. Data were statically analyzed using STATA 3.0 software and the statistical method of Kaplan – Meier. The prevalence of epilepsy for the studied population was 2.5%. Although, primary epilepsy had a higher incidence than secondary epilepsy, survival rates were higher in these patients reaching almost 70%.

The proportion of males was higher than females and females showed a 10% shorter survival than males. The ages most affected at the moment of diagnose were between 2-4 years old followed by 5-7 years old. The average survival in the combined therapy of Phenobarbital associated with Potassium Bromide was 8.8 years, while those treated with Phenobarbital as monotherapy presented an average survival of 6.13years. Mixed breeds reached a higher survival than pure breeds.

These results were comparable to those observed in other veterinary medicine studies. It is worth highlighting the increased survival of patients treated with combined therapy, which might be relevant and merit of a particular randomized study.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es el desorden neurológico más común en medicina humana, afectando a 50 millones de personas en todo el mundo. Las crisis epilépticas son también el trastorno neurológico más común en los caninos. (Reynold, 2002).

En los últimos 100 años todos los estudios llevados a cabo sobre mortalidad en epilepsia han demostrado un riesgo elevado, aunque las tasas varían considerablemente. (Hauser y Hesdorffer, 1990; Nashef y col, 1995; Berendt y col, 2007).

En el ser humano ha sido comunicado que la población epiléptica tiene una mortalidad más alta que la población general. Este mayor riesgo de mortalidad se ve en todas las franjas etarias con epilepsia y se ha comunicado también, que este riesgo es mayor en el hombre que en la mujer. (Hauser y Hesdorffer, 1990; Chadwick, 1994; Nashef y col, 1995; Shackleton y col, 1999).

En un estudio sobre muerte prematura, factores de riesgo y patrones de sobrevida realizado en perros con epilepsia, la edad promedio a la muerte fue de 7 años, aunque la sobrevida de los caninos que murieron por su condición epiléptica fue significativamente menor en comparación con caninos epilépticos que murieron por otras causas. En este estudio los animales epilépticos vivieron 2.3 años promedio desde el diagnóstico de la enfermedad, y las hembras tuvieron una sobrevida mayor que los machos. (Berendt, 2007).

El pronóstico para los pacientes que se diagnostican con esta enfermedad depende de varios factores, incluyendo el tipo de epilepsia, la respuesta de los pacientes a la terapia anticonvulsivante y la aparición de efectos secundarios de relevancia entre otros que podrían incluir la raza, edad y sexo.

Sin embargo, en la actualidad, se desconoce cuál es la sobrevida de los caninos con epilepsia en Uruguay y su relación con los factores antes mencionados. Por ser una enfermedad de curso crónico es de gran utilidad contar con este dato para poder establecer un pronóstico vital

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Definición y antecedentes:

La epilepsia es una afección crónica de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes debidas a una descarga paroxística de las neuronas cerebrales.

Las crisis epilépticas o también llamadas convulsiones, normalmente se clasifican según su etiología, dentro de 3 grupos: epilepsia idiopática o primaria, epilepsia sintomática o secundaria y epilepsia criptogénica.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el término idiopático se aplica en aquellos casos en los cuales no se puede identificar una causa pero se presume que existen alteraciones genéticas de base. Si las convulsiones son el resultado de un desorden estructural y/o anatómico a nivel cerebral, procesos infecciosos o inflamatorios del Sistema Nervioso Central (SNC) o de trastornos metabólicos endócrinos o exógenos, se clasifican como sintomáticas. La epilepsia criptogénica es un trastorno cuya causa está oculta, que se presupone sintomática y su etiología es desconocida. (Hauser y

Hesdorffer, 1990; Pellegrino, 1999).

La epilepsia idiopática típicamente tiene una edad de aparición en los caninos de 1 a 5 años, aunque se han descrito en caninos fuera de este rango de edad. Hay pruebas que apoyan la forma hereditaria de la enfermedad en el Pastor Australiano, Beagle, Belga, Boyero de Berna, Border Collie, Dachshund, Dálmata, Pastor Alemán, Golden Retriever, keeshund, Labrador Retriever, Pastor Shetland, Caniche estándar y Vizsla. (Sargan, 2002-2013; Muñana, 2013).

La epilepsia sintomática puede ser provocada por varias causas, entre ellas: anormalidades del desarrollo (como ser hidrocefalia, liencefalia o displasia cerebral), neoplasias encefálicas, infecciones (bacterianas, víricas, fúngicas o por protozoos), enfermedades inflamatorias (meningoencefalitis), traumatismos, accidentes vasculares o enfermedades sistémicas e intoxicaciones con repercusión en el SNC. Ante un animal que presenta crisis epilépticas, la búsqueda de una enfermedad primaria intra o extracraneal es de vital importancia. La evaluación debe incluir una anamnesis detallada, un examen objetivo general y neurológico completo, un perfil de laboratorio que incluya hemograma, perfil hepático y renal, análisis de orina, serología para *Toxoplasma gondi* y *Neospora caninum* y Electroencefalograma (EEG). El análisis de líquido cefalorraquídeo y la utilización de técnicas de imagen avanzada (tomografía computada y resonancia magnética) también están recomendadas y en general sirven para confirmar el diagnóstico presuntivo. (Pellegrino, 1999).

Son datos de vital importancia la edad de aparición de la primera crisis, la raza y la historia familiar del paciente, especialmente si existen antecedentes de epilepsia. (Oliver y col, 2003).

En medicina veterinaria existe una amplia variedad de medicamentos utilizados para el control de las crisis convulsivas, entre los más usados se encuentran Fenobarbital, Bromuro de Potasio (KBr) y Diazepam o Midazolam, como única droga o combinados. Si bien lo ideal es la eliminación completa de las crisis, el objetivo del tratamiento siempre es disminuir la gravedad, frecuencia y duración de las convulsiones, proporcionándole al paciente y a su propietario, una buena calidad de vida. Sin embargo, el diagnóstico de epilepsia implica siempre un incremento en el riesgo de muerte prematura y el pronóstico para estos animales dependerá no solo del tipo de enfermedad que sufra sino de la efectividad de las drogas utilizadas, la experiencia del médico veterinario, y además de la motivación y compromiso del propietario para administrar la medicación indicada. (Berendt y col, 2007).

La decisión de comenzar un tratamiento se basa en un número de factores que incluyen: el tipo de epilepsia, frecuencia, duración e intensidad de las crisis y de los efectos post-ictales. En general, cuanto antes se inicie el tratamiento, mayor será el éxito conseguido mediante la monoterapia, como ya se ha demostrado en los tratamientos de epilepsia humana. (Kwan y Brodie, 2007).

Además, aunque el animal no se halle por completo libre de crisis epilépticas, el daño que ellas provocan será considerablemente menor si se encuentran medicados, evitando el deterioro neuronal progresivo. (Pellegrino, 1999).

Anatomía del Sistema Nervioso:

Las áreas que cuando se lesionan causan convulsiones se encuentran localizadas generalmente en regiones rostrales al mesencéfalo; en la corteza cerebral, sistema límbico, hipotálamo y tálamo. (Chrisman, 1985).

Telencéfalo:

El telencéfalo es la porción más desarrollada del SNC. Comprende los dos hemisferios cerebrales y una pequeña porción del III ventrículo. Los hemisferios cerebrales forman la porción superior del cerebro y representan un 80% de su masa.

CORTEZA CEREBRAL:

Controla las sensaciones somáticas, memoria, comprensión y movimientos voluntarios. Cada hemisferio controla el lado opuesto del cuerpo. Los hemisferios no son funcionalmente equivalentes, existiendo lateralización o especialización de las funciones corticales. El lóbulo parietal procesa información sensitiva tal como dolor, propiocepción y tacto. El lóbulo frontal procesa las actividades intelectuales y de aprendizaje. El lóbulo occipital es necesario para la visión. El lóbulo temporal procesa la información auditiva y ayuda a la localización del sonido.

Parte de la corteza del lóbulo frontal y temporal están incluidas en el sistema límbico.

Ningún área funcional actúa sola, el comportamiento consciente requiere la activación de toda la corteza cerebral. (Chrisman, 1985).

Hay tres tipos de áreas funcionales:

- Áreas motoras: controlan los movimientos voluntarios.
- Áreas sensoriales: consciencia de las sensaciones.
- Áreas asociativas: integran las diversas informaciones.

Diencéfalo:

Es una masa ovoide mediana localizada superiormente a los pedúnculos cerebrales y constituidos predominantemente por núcleos.

El límite inferior lo constituye el tracto óptico y, el superior el contorno del tálamo.

Se divide en: Tálamo, Hipotálamo y Epitálamo. (Chrisman, 1985).

TÁLAMO:

Es la mayor porción del diencéfalo. Formado por dos masas voluminosas de sustancia gris, situadas bilateralmente arriba del tronco encefálico. El tálamo da respuesta emocional a las sensaciones, es decir, procesa la información y la convierte en acción. Por lo que es la zona principal de relación entre el cerebro y la médula espinal.

Además están relacionados junto a la sustancia reticular del tronco encefálico con la activación cerebral. Dentro de las estructuras más importantes están el surco hipotalámico, tubérculo anterior al tálamo, adherencia intertalámica y foramen interventricular. Presenta funciones relacionadas con la sensibilidad, motricidad, comportamiento emocional y actividad de la corteza. (Chrisman,

1985).

HIPOTÁLAMO:

Forma el suelo del tercer ventrículo. Incluye al quiasma óptico y al Tuber Cinereum que libera histamina para el control del ritmo circadiano. Es un área relativamente pequeña del diencéfalo, relacionada principalmente con el control de la actividad visceral. Cumple funciones como la de controlar el Sistema Nervioso Autónomo, regular la temperatura corporal, el comportamiento emocional, el sueño-vigilia, la ingesta de alimentos y agua, la diuresis, el sistema endócrino y, la generación y regulación de ritmos circadianos. (Chrisman, 1985).

EPITÁLAMO:

Este comprende a la glándula pineal, núcleos habenulares y comisuras caudales principalmente. Sus funciones están relacionadas con el sistema límbico y además como dato recordatorio son secretores de neuromoduladores como la dopamina.

Es el límite posterior del III ventrículo, arriba del surco hipotalámico, en la transición con el mesencéfalo.

Funciones: actividad inhibitoria sobre las gónadas. Regulación de ritmos circadianos y del comportamiento emocional. (Chrisman, 1985).

Fisiopatología:

Las convulsiones se definen como una alteración repentina de la función del SNC a causa de una descarga eléctrica paroxística de alto voltaje de frecuencia elevada o de baja frecuencia sincrónica, causada por un defecto en el balance entre los mecanismos excitatorios e inhibitorios en el cerebro. Para que las descargas eléctricas se generen y se propaguen, es necesario que existan dos mecanismos esenciales para la provocación de la crisis:

- a) Excitabilidad neuronal aumentada.
- b) Sincronización de una determinada población neuronal.

De los dos mecanismos, la excitabilidad neuronal parece revestir más importancia. La función neuronal normal comporta el mantenimiento de una diferencia de potencial transmembrana de 60-80mV con negatividad intracelular, gracias a las concentraciones relativas de diferentes iones en los espacios intra y extracelular. (Chrisman, 1985; Oliver y col, 2003).

Los influjos que recibe una determinada neurona pueden provocar una despolarización de la membrana neuronal que provoca un cambio en su permeabilidad con una apertura selectiva de los canales iónicos. Cuando se alcanza un determinado umbral de despolarización, se produce un potencial de acción normal. Cuando por diferentes causas este potencial se altera se produce una despolarización paroxística. Si esta alteración implica solo un pequeño grupo de neuronas y no difunde a otras áreas cerebrales, el disparo de las neuronas origina una serie de descargas periódicas en espigas, con incremento progresivo de su amplitud y de su frecuencia evidenciables en el EEG. (Muñana, 2013; Raurell, 2013).

Si el número de neuronas que descargan espontáneamente es mayor y supera a la influencia inhibitoria de las neuronas circundantes (foco epiléptico), se

producirá un ataque y una disrritmia focal que se reflejarán en el EEG. Si la actividad eléctrica difunde desde el foco epiléptico a otras áreas cerebrales se producirán las primeras manifestaciones clínicas de la crisis convulsiva con las características descargas de poliespigas de alto voltaje en el registro. (Muñana, 2013; Raurell, 2013).

La comunicación entre las neuronas está representada por la actividad de neurotransmisores excitatorios como el glutamato, la acetilcolina y la serotonina; y neurotransmisores inhibitorios como el ácido gammaaminobutírico (GABA) o glicina. Estos neurotransmisores, liberados en la hendidura sináptica, se unen a receptores específicos en la membrana postsináptica influyendo en la permeabilidad de determinados iones, dando cambios de la polaridad. (Muñana, 2013; Raurell, 2013).

En asociación con la actividad epiléptica se ha evidenciado una aumentada liberación de glutamato en el cerebro y elevadas concentraciones de glutamato en el líquido cefalorraquídeo (LCR) que se han relacionado con actividades convulsivas focales. Alteraciones del sistema inhibitorio cerebral, mediado sobre todo por el neurotransmisor GABA, son frecuentemente implicadas en la generalización de las convulsiones y bajos niveles de este neurotransmisor en el LCR se han descrito en caninos epilépticos. (Muñana, 2013; Raurell, 2013).

Estudios recientes de LCR de caninos con epilepsia idiopática han relacionado estrictamente las altas concentraciones de glutamato con los bajos niveles de GABA, independientemente del tiempo transcurrido desde la última crisis convulsiva y la recogida del LCR. (Muñana, 2013; Raurell, 2013).

La sincronización neuronal presupone la participación simultánea de un número elevado de neuronas que normalmente descargan de forma asincrónica. El mecanismo exacto de este proceso se desconoce. Cada animal es dotado de un umbral individual, que parece ser hereditario, superado el cual se desencadenan los ataques. Este umbral se puede definir como la suma de todos los hechos que regulan la excitabilidad neuronal. (Muñana, 2013; Raurell, 2013).

Clasificación de las convulsiones:

Se pueden clasificar en base a los signos clínicos o en base a su origen etiológico.

Tabla Nº1. Clasificación de las convulsiones en base a los signos clínicos

| Convulsiones Generalizadas | Convulsiones focales o parciales |
|--|--|
| Simétricas bilaterales | Reconocen un foco local |
| Generalizadas tónico-clónicas (gran mal) | Convulsiones parciales simples (sin alteraciones de la conciencia) |
| Generalizadas tónico-clónicas leves | Convulsiones parciales complejas o convulsiones psicomotoras (con alteraciones de la conciencia) |
| Ausencias generalizadas | Convulsiones parciales con generalización secundaria. |
| Convulsiones tónicas | |
| Convulsiones clónicas | |
| Convulsiones mioclónicas | |
| Convulsiones atónicas | |

Fuente: Modificado de Chrisman, C. Manual de Neurología, 2003. Sección 3, Pág. 87 Tabla 3

Convulsiones Generalizadas:

Los signos clínicos indican un involucramiento inicial de los dos hemisferios cerebrales; la descarga de la corteza cerebral es difusa y bilateral por lo que se denomina generalizada. Se puede observar una afectación de la conciencia y los signos motores son bilaterales. (Chrisman, 1985; Raurell, 2013).

Cuando se realiza un EEG durante una convulsión hay descargas sincrónicas difusas de alto voltaje y actividad de espigas en todas las derivaciones.

Las convulsiones generalizadas son más frecuentemente asociadas a disturbios metabólicos, intoxicaciones, deficiencias nutricionales y epilepsia verdadera. (Chrisman, 1985).

La forma más común de crisis generalizada en los animales es la generalizada tónico-clónica (Gran mal en humanos). Este tipo de convulsión representa alrededor del 60% de las crisis descritas en felinos y un 80% de las crisis en caninos. (Raurell, 2013).

Algunos animales pueden presentar crisis generalizadas leves donde la conciencia se mantiene. Este tipo de convulsiones puede comenzar con una fase de aura seguido de un periodo ictal que se prolonga generalmente entre 1 a 10 minutos pero que puede durar hasta una hora, donde se observan contracciones clónicas espontáneas de los miembros, cuello y cabeza, manteniéndose normalmente el decúbito esternal. En ocasiones hay salivación excesiva o vómitos, exhibiendo una fase post-ictal. (Chrisman, 1985).

Otro tipo de convulsión generalizada es la tónica. Se reconoce principalmente en caninos (Caniches, Dachshunds, Terriers), los animales pueden perder o no la conciencia. Este tipo de convulsión se caracteriza por la presencia de una fase tónica que se manifiesta con rigidez muscular generalizada sin la presencia de una fase clónica. (Chrisman, 1985; Raurell, 2013).

Existen otras convulsiones que son menos comunes como lo son las clónicas, que consisten en una contracción rítmica de los músculos y simulan una convulsión generalizada sin el componente tónico. Otro tipo de convulsión son las mioclónicas. Éstas se caracterizan por una improvista contracción de uno o más grupos musculares. Este tipo de convulsión se ha asociado con la enfermedad de Láfora (epilepsia mioclónica), una enfermedad de almacenamiento que ocurre en Basset Hound de edad avanzada; y con el virus de Distemper canino. Por último dentro de las generalizadas se reconocen las atónicas, que consisten en una improvista y breve pérdida del tono muscular. (Raurell, 2013).

Convulsiones Focales o Parciales:

Los signos clínicos iniciales indican una actividad neuronal anormal en una región de un hemisferio cerebral. Cualquier región del cuerpo del animal puede ser involucrada, dependiendo de la zona cerebral afectada. (Raurell, 2013)

Se dividen en: convulsiones parciales simples, convulsiones parciales complejas y convulsiones parciales con generalización secundaria. (Raurell, 2013).

En las convulsiones parciales simples no se produce pérdida de la conciencia y se caracterizan por fenómenos motores focales, sensitivos, somatosensoriales, autónomos y/o psíquicos. No son frecuentes en caninos y felinos, y normalmente predominan signos motores asimétricos o sensitivos. (Chrisman,

1985).

En el EEG aparecen complejos espiculares en las derivaciones más próximas al foco. Estas convulsiones están comúnmente asociadas a daño cerebral debido a una infección, alteración metabólica, traumática o neoplasia, pudiendo presentar o no fase prodrómica, la cual se manifiesta como un cambio de comportamiento durante el cual el animal se encuentra agitado e inseguro previo a la convulsión propiamente dicha. (Pellegrino, 1999).

En las convulsiones parciales complejas o convulsiones psicomotoras hay pérdida de la conciencia difícil de reconocer, y podemos apreciar alteraciones comportamentales como ladridos, actividades involuntarias como lamido y comportamiento agresivo no provocados o miedo no controlado. (Raurell, 2013) Si las áreas cerebrales contiguas controlan la conciencia podemos hablar de una convulsión parcial simple que evoluciona a convulsión parcial compleja. Si la convulsión parcial difunde directamente desde el foco a los dos hemisferios cerebrales podemos hablar de una convulsión parcial con generalización secundaria. (Chrisman, 1985; Raurell, 2013).

Clasificación de las convulsiones de acuerdo a la etiología

Este tipo de clasificación etiológica utiliza la nemotecnia "VITAMIN D" donde cada una de las letras de la palabra se refiere a una categoría etiológica que incluye todas las posibles causas de las convulsiones y su diagnóstico diferencial. Tabla N°2

Edad:

La edad de la primera crisis es importante. En general, animales con epilepsia idiopática o predisposición genética presentan el primer ataque entre los 6 meses y los 5 años de edad. Las crisis que ocurren antes de los 6 meses o después de los 5 años son generalmente provocadas por causas secundarias. En los animales jóvenes las causas de las crisis son generalmente infecciosas o congénitas; en animales viejos son más frecuentes causas adquiridas como neoplasias. (Chrisman, 2003).

Tabla Nº2. Clasificación de las convulsiones según su etiología

| CATEGORÍAS | ETIOLOGÍA | ENFERMEDADES |
|-------------------------|--|--|
| VASCULARES | Infartos espontáneos o hemorragias. | Encefalopatía isquémica felina |
| INFECCIOSAS | Víricas Bacterianas Micóticas Protozoarias Rickettsiosis | Moquillo, Rabia, PIF, FeLV Todas Criptococcosis Toxoplasmosis Ehrlichiosis |
| INFLAMATORIAS | | Meningoencefalitis granulomatosa. Poliencefalomielitis felina |
| TÓXICAS | Metales pesados Insecticidas Pesticidas Otros | Plomo Organofosforados, Carbamatos, Organoclorados. Metaldehído: Estricnina, Crimidina. Etilenglicol, Metronidazol, Cafeína, Teobromina, etc. |
| TRAUMATISMOS | Agudos Crónicos | |
| ANOMALÍAS CONGÉNITAS | | Hidrocefalias Lisencefalias Porencefalias |
| METABÓLICAS | Hipoglucemia Hipocalcemia Hipercalemia Hipoxia Hiperlipoproteinemia Hipertermia Enfermedades renales Enfermedades hepáticas | Infestación parasitaria y dieta inadecuada (cachorros) Insulinomas Hipoadrenocorticismo Hipopituitarismo Pancreatitis aguda Sepsis Lactación, Hipoparatiroidismo, Pancreatitis aguda. Hipoadrenocorticismo, Corticoides Anemia, enfermedades pulmonares y cardíacas. |
| IDIOPÁTICAS | Genéticas Desconocidas | Encefalopatía urémica Encefalopatía hepática, Shunt porto sistémico, y microdisplasia vascular. Epilepsia idiopática |
| NUTRICIONALES | | Deficiencia de Tiamina (felinos) Alergias alimentarias |
| NEOPLASIAS | Tumores primarios y metastásicos. | |
| DEGENERATIVAS | Almacenamiento lisosomal | Lípidos, glicoproteínas. |

Fuente: Modificado de Chrisman. C, Manual de Neurología, 2003. Sección 1, Pág. 8. Tabla 1-1

Tabla Nº 3. Causas de convulsiones en base a la edad de aparición

| CAUSAS | MENORES DE 6 MESES | ENTRE 6 MESES Y 5 AÑOS | MAYOR A 5 AÑOS |
|---------------------------|---|---|----------------|
| DEGENERATIVAS | Enf. de almacenamiento lisosomal | | |
| ANOMALÍAS CONGÉNITAS | Hidrocefalias Lisencefalias Porencefalias | Hidrocefalias Lisencefalias Porencefalias | |
| METABÓLICAS | Hipoglucemia Encefalopatía hepática, Shunt porto sistémico, microdisplasia vascular. | Hipoglucemia Encefalopatía hepática Hipocalcemia Hipercalemia Hiperlipoproteinemia Encefalopatía urémica. | |
| NEOPLÁSICAS | | Tumores primarios y metastásicos. | |
| INFECCIOSAS/INFLAMATORIAS | | Víricas: Moquillo, Rabia, PIF. Bacterianas: todas Micóticas: Criptococcosis. Protozoos: Toxoplasmosis. Richettsiosis: Ehrlichiosis. Meningoencefalitis granulomatosa. Poliencefalomielitis felina. | |
| NUTRICIONALES | Deficiencia de Tiamina | | |
| TRAUMÁTICAS | | Trauma craneal | |
| VASCULARES | | Infartos espontáneos o hemorragias. | |
| TÓXICAS | | Plomo, Organofosforados, etc. | |
| GENÉTICAS | | Epilepsia idiopática. | |

Fuente: Tabla modificada de: Le Couter, R; Seizures and Epilepsy In Wheeler, S.J. ed. Manual of Small Animal Neurology, 1995.

Diagnóstico diferencial:

Enfrentados a pacientes que presentan síntomas compatibles con crisis convulsivas, lo primero es confirmar la naturaleza epileptiforme de las mismas. Existen diferentes patologías que presentan signos clínicos que simulan una crisis convulsiva pero son de naturaleza diferente.

Las patologías que deben diferenciarse de una convulsión son:

- Síncope
- Narcolepsia - catalepsia
- Enfermedad vestibular aguda.
- Alteraciones comportamentales del sueño REM
- Disquinesia episódica

Además existen otras anomalías clínicas no tan frecuentes pero que también pueden imitar ciertos tipos de epilepsia, por ejemplo la Miastenia gravis fulminante.

El síncope se caracteriza por una repentina pérdida de la conciencia e hipotonía muscular, causada por una insuficiencia aguda en la circulación cerebral o por hipoglucemia. (Chrisman, 1985; Raurell 2013).

La narcolepsia se presenta con crisis similares al sueño y a veces se asocia a catalepsia, que es una pérdida abrupta del tono muscular con inhibición de la motilidad voluntaria. El animal cae al suelo sin pérdida de la conciencia, no presentando actividad del sistema nervioso autónomo, como salivación, defecación y micción.

La catalepsia es una pérdida aguda del tono muscular. Se asocia a estados emotivos como la presentación de la comida o actividades recreativas., la bienvenida del propietario o a la actividad sexual; y nunca por estímulos negativos o dolorosos. (Chrisman, 2003).

Las alteraciones comportamentales del sueño REM, refieren a una actividad motora significativa durante el sueño en esta fase como consecuencia de una alteración en el sistema inhibitorio del tronco encefálico. Los movimientos pueden ser muy violentos, los pacientes pueden tornarse agresivos e incluso gruñen, muerden o atacan de forma puntual, aunque si se despiertan el ataque cesa en forma repentina. Estas alteraciones pueden diferenciarse de las crisis epilépticas nocturnas mediante la observación y la polisomnografía (PSG). (Chrisman, 2003).

La enfermedad vestibular idiopática se manifiesta como un síndrome vestibular agudo: el animal presenta desviación de la cabeza hacia el lado afectado, nistagmo horizontal o rotatorio, y ataxia asimétrica. El animal no presenta en ningún caso pérdida de la conciencia. (Raurell, 2013).

La disquinesia episódica son contracciones musculares focales e involuntarias, que se cree que están causadas por lesiones en los núcleos basales o en la medula espinal (no responden a los anticonvulsivantes). (Chrisman, 1985; Raurell, 2013).

Status epiléptico:

Se define como dos o más convulsiones seguidas sin recuperación de la conciencia entre dichas convulsiones. También se define como una convulsión que dura más de 10 minutos. Es una anomalía del SNC, pero en todo el organismo se producen cambios fisiopatológicos agudos. Estos cambios incluyen alteraciones de la presión arterial sistémica, acidosis, hipertermia, leucocitosis, y alteraciones cardiorrespiratorias. Desde el punto de vista fisiopatológico el status epiléptico se puede dividir en dos fases: una fase compensatoria y una fase descompensatoria. Durante la fase compensatoria (los primeros 30-60 minutos) el cerebro intenta compensar la excesiva demanda metabólica de oxígeno y glucosa aumentando el flujo sanguíneo. En estas primeras fases las manifestaciones sistémicas incluyen taquicardia, hipertensión e hiperglicemia. Un aumento de las catecolaminas circundantes provoca una descarga simpática autónoma, que es clínicamente expresada por hipertermia, excesiva secreción bronquial, vómitos y salivación.

El aumento de la actividad muscular y las alteraciones de la ventilación

contribuyen a aumentar la temperatura corporal, provocando a su vez acidosis láctica, hipercalemia, hipoxia e hipercapnia.

La fase descompensatoria (después de 30-60 minutos de actividad convulsiva continua) el paciente puede presentar hipotensión, hipoglicemia e hipoxia. El sistema regulador empieza a no responder a la continua y excesiva demanda energética por parte del cerebro. Una vez que la autorregulación cerebral falla, el flujo sanguíneo cerebral depende de la presión sanguínea sistémica, hecho que provoca una hipotensión cerebral con isquemia y muerte neuronal.

En esta fase se desarrollan hipoxia cerebral y sistémica, hipertensión pulmonar, edema cerebral y pulmonar, arritmias cardíacas e insuficiencia renal aguda especialmente en presencia de productos de degradación muscular con hipercalemia. Un paciente en esta última fase puede acabar desarrollando una coagulación intravascular diseminada si no nos anticipamos en el tratamiento del estado epiléptico el cual debemos considerar un problema sistémico y no solo del sistema nervioso. (Chrisman, 1985; Raurell, 2013).

Convulsiones en cluster:

Se define como la presentación de dos o más convulsiones en un período de 24hs con recuperación de la conciencia entre los episodios. (Chrisman, 1985; Curtis, 2006).

Tratamiento:

Debido al potencial tóxico y a la posibilidad de farmacodependencia la decisión de tratar las convulsiones se basa en la frecuencia y la gravedad de las convulsiones tomando en consideración la duración de cada episodio (> 5min). la presencia de convulsiones en cluster, de status, agresividad posictal y en ocasiones la ansiedad del propietario. (Chrisman, 1985; Curtis, 2006).

La terapia anticonvulsivante está indicada primariamente en los pacientes con epilepsia idiopática o criptogénica. Las crisis relacionadas con alteraciones cerebrales estructurales requieren terapia adicional de acuerdo a su causa. En casos de convulsiones de origen metabólico como puede ser la hipoglicemia, la terapia debería dirigirse hacia la causa primaria evitando la terapia anticonvulsivante. (Pellegrino, 1999).

El objetivo de tratamiento es reducir la intensidad y la frecuencia de las convulsiones, reduciendo el potencial de las convulsiones en clusters y de status epiléptico, minimizando los efectos colaterales indeseables con el objetivo primordial de preservar la calidad de vida del paciente. Aunque en un 20-30% de los casos las crisis no pueden ser controladas en forma adecuada, la mayoría de las drogas anticonvulsivantes poseen un efecto neuroprotector que aumenta la resistencia a la apoptosis por lo que se limitará el daño progresivo. Los animales que no controlan con una terapia inicial requerirán una alternativa terapéutica o la combinación de fármacos que resulte más efectiva. (Pellegrino, 1999; Curtis, 2006).

Se denomina epilepsia refractaria a aquella en la que no es posible un control efectivo de las crisis a pesar de un tratamiento adecuado, con las máximas dosis toleradas y efectos adversos aceptables. (Pellegrino, 1999).

FARMACOS MÁS USADOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS CONVULSIONES:

DIAZEPAM (DZ)

Las benzodiazepinas son medicamentos psicotrópicos que actúan sobre el SNC con acción ansiolítica, miorelajante, anticonvulsiva e hipnótica. El término *benzodiazepina* refiere a la porción en la estructura química de estos medicamentos, compuesto por el anillo de benceno unido a otro anillo de siete miembros heterocíclicos llamado diazepina. (Curtis, 2006).

Clasificación:

En función de la vida media distinguimos:

_benzodiazepinas de acción corta y ultracorta (5 a 20hs): Alprazolam, Lormetazepam

_benzodiazepinas de acción intermedia (20 a 40hs): Clonazepam, Bromazepam.

_benzodiazepinas de acción prolongada (40 a 200hs): Diazepam, Clordiazepóxido. En humanos la vida media del diazepam es de 20-100 horas y la de su metabolito activo (desmetildiazepam) es de 36-200 horas. Sin embargo, en los caninos la vida media del DZ es menor a 1 hora, aunque se producen metabolitos activos. (Ashton, 2002; Papich, 2007)

Mecanismo de acción

El DZ ejerce su efecto antiepiléptico al aumentar los mecanismos inhibitorios presinápticos. Debido a su pKa bajo y su gran liposolubilidad se distribuye con rapidez en tejidos grasos. La penetración cerebral es más rápida (<10 segundos con niveles cerebrales pico en alrededor de 6 minutos). El efecto antiepiléptico inicia después de 2-3 minutos de la administración intravenosa y mantiene los niveles terapéuticos en sangre y en el cerebro solo por 20 minutos, por lo cual pueden ser necesarios 2-3 administraciones en varios minutos para controlar la actividad motora. Para prevenir la recurrencia de las convulsiones se pueden utilizar infusiones intravenosas de DZ en dextrosa al 5%. (Chrisman, 1985; Curtis, 2006).

En los pacientes que presenten convulsiones que duran más de 5 minutos, o cuando se presentan crisis seriadas con riesgo de entrar en status, se debe educar al propietario para la administración de DZ endorrectal en dosis de 0.5-1mg/kg. (Pellegrino, 1999).

Si las convulsiones se controlan por un período superior a las 4 horas, se puede empezar la reducción gradual y pensar en empezar un tratamiento de mantenimiento con FB. Si las convulsiones no se logran controlar se tienen que considerar refractarias y requieren un tratamiento más agresivo. (Curtis, 2006; Raurell, 2013).

Es un eficaz anticonvulsivante oral en felinos, pero desafortunadamente se lo ha asociado con necrosis hepática aguda fatal. Debido a este posible efecto secundario no se considera al DZ como una opción viable de mantenimiento para esta especie. El Clonazepam es un anticonvulsivo oral de uso limitado en caninos por el rápido desarrollo de tolerancia a los efectos anticonvulsivos de la

droga. El Clorazepato tiene un tiempo de vida media entre 3 y 6 horas en caninos después de la administración oral, y la dosis es de 0,5 a 1 mg/kg de peso corporal administrados cada 8 horas.

Principalmente indicado para el tratamiento a corto plazo en el lugar de aquellos caninos que tienen convulsiones en cluster. (Curtis, 2006; Raurell, 2013).

FENOBARBITAL (FB)

Los barbitúricos son una familia de fármacos derivados del ácido barbitúrico que actúan como sedantes del SNC y producen un amplio esquema de efectos, desde sedación suave hasta anestesia total. También son efectivos como ansiolíticos, como hipnóticos y como anticonvulsivos.

Mecanismo de Acción

Los barbitúricos tienen efecto depresor del SNC que es dependiente de la dosis. Actúan uniéndose al receptor GABA facilitando la neurotransmisión inhibitoria. (Chrisman, 1985; Curtis, 2006).

Aumenta las corrientes de cloruro mediadas por el receptor mediante la prolongación de la apertura de los canales de cloruro, lo que resulta en aumento intracelular de la concentración de cloruro y posterior hiperpolarización de la membrana celular. El FB se absorbe bien tras la administración oral en caninos, con una biodisponibilidad de aproximadamente 90% y una vida media de absorción de aproximadamente 1.3 horas. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan de 4 a 8 horas después de la administración oral. Sufre metabolismo hepático, y es potente inductor del citocromo P450. (Curtis, 2006; Raurell, 2013).

Una forma parenteral de FB está disponible para administración intramuscular o intravenosa. La vía intramuscular es útil para la administración de la terapia de mantenimiento en pacientes hospitalizados que no pueden tomar medicación oral. Ha demostrado ser eficaz en el 60 a 80% de los caninos epilépticos cuando las concentraciones plasmáticas se mantienen dentro del rango terapéutico de 20 a 45 µg/ml. La dosis oral inicial recomendada es de 2,5 a 3 mg/kg cada 12 horas, para alcanzar concentraciones séricas en estado estacionario en el extremo inferior del rango terapéutico (20-25µg/ml) en la mayoría de los perros.

Debido a una considerable variabilidad en la farmacocinética entre los individuos, la concentración sérica mínima del fármaco deben determinarse aproximadamente 2 semanas después de iniciar el tratamiento con una muestra de suero tomada aproximadamente 1 hora antes de la siguiente dosis, para confirmar que se han alcanzado los niveles terapéuticos. Si los ataques son controlados con la dosis actual, el animal debe ser evaluado en intervalos de 6 a 12 meses, para la detección de los efectos adversos del fármaco y para monitorear los cambios en las concentraciones en suero que puedan ser de relevancia clínica. Si no se controlan las convulsiones, la dosis debe ser aumentada aproximadamente un 25% hasta un máximo de 18 – 20mg/kg y las concentraciones séricas reevaluadas en 2 semanas. Otra alternativa sería la utilización de la siguiente fórmula.

Dosis nueva = Dosis actual x concentración deseada/concentración medida (Pellegrino, 1999)

Este proceso se repite mientras el control de las convulsiones siga siendo pobre, el objetivo en aquellos que no controlan es mantener una concentración sérica estable entre 30 y 40 µg/ml durante al menos 2 meses. La medición del pico de FB debe realizarse en los caninos que siguen teniendo convulsiones, para asegurarse de que no hay una fluctuación diaria en las concentraciones séricas del fármaco. En algunos casos podría ser indicada 3 veces la dosificación diaria. (Curtis, 2006; Berendt, 2007; Muñana, 2013).

Las concentraciones séricas de 45 µg/ml o más se relacionan con la aparición de efectos indeseables como ataxia, sedación y hepatotoxicidad potencial. (Pellegrino, 1999).

Puede administrarse intravenoso como tratamiento de las convulsiones agudas repetitivas, aunque los efectos terapéuticos pueden tardar hasta 30 minutos para lograrlo. Una dosis de carga de 12-24mg/kg intravenoso ha sido recomendada para alcanzar concentraciones terapéuticas rápidamente o la utilización de la fórmula. (Pellegrino, 1999; Curtis, 2006; Berendt, 2007; Muñana, 2013).

Peso del animal x 0.8 (volumen de distribución) x concentración sérica deseada (Pellegrino, 1999)

Para aquellos con terapia de mantenimiento la droga intravenosa se da inicialmente a una dosis de 2mg/kg con incrementos de 4mg/kg cada 20 a 30 minutos a efecto. (Curtis, 2006; Berendt, 2007; Muñana, 2013).

Los efectos adversos más comunes incluyen polidipsia, polifagia, poliuria, letargia y ataxia; y se observa en aproximadamente la mitad de los caninos dentro del primer mes de iniciada la terapia. En la mayoría estos efectos adversos tienden a mejorar, si no se resuelven en el transcurso de varios meses. Otros efectos adversos menos comunes descritos incluyen hiperexcitabilidad, movimientos incoordinados y discrasia sanguínea en el que cualquiera de las líneas celulares pueden ser afectadas. Todos estos efectos son reversibles con la discontinuación de la terapia. El efecto adverso de mayor preocupación es el potencial de hepatotoxicidad. La evidencia clínica de la enfermedad hepática no es común y los cambios son reversibles con la discontinuación de la droga si se identifican temprano en el curso de la enfermedad. Para monitorear la enfermedad, los análisis de enzimas hepáticas realizadas en intervalos de 6 a 12 meses deben ser evaluados para ver aumentos o disminuciones en suero de las mismas a lo largo del tiempo. El seguimiento de los ácidos biliares séricos en ayunas, aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina podrían ser útiles, porque estos valores no parecen afectados por los posibles efectos inductores de enzimas del FB. Una concentración sérica de 30 µg/ml a 35 µg/ml se debe considerar el nivel máximo aceptable, debido a que con concentraciones séricas mayores de 40 µg/ml aumentan el riesgo de hepatotoxicidad. La administración de FB puede disminuir las concentraciones séricas de T4 libre y T4 total en caninos, pero no está asociado a un estado de hipotiroidismo.

BROMURO DE POTASIO (KBr)

El KBr se cree que ejerce su efecto antiepiléptico por hiperpolarización de la membrana postsináptica. Después de la administración, se distribuye fácilmente al espacio extracelular y luego atraviesa los canales de cloruro GABA-dependientes en la membrana postsináptica y se acumula intracelularmente. La acumulación intracelular conduce a la hiperpolarización de la membrana. La biodisponibilidad después de la administración oral en caninos normales es de aproximadamente 46%. El KBr no se une a las proteínas plasmáticas y se puede difundir libremente a través de las membranas celulares. La vida media varía de 25 a 46 días; en consecuencia puede tardar varios meses en llegar a las concentraciones en estado estacionario. No se produce metabolismo hepático, se excreta sin cambios por los riñones. Se somete a la reabsorción tubular en competencia con el cloruro, tal que los cambios en el cloruro de la dieta pueden alterar la disposición del KBr. Una sobrecarga de cloruro de la dieta aumenta la excreción y acorta su vida media, mientras que un bajo contenido en cloruro de la dieta retarda la excreción y prolonga la vida media.

Fue descrito originalmente como un tratamiento complementario para aquellos caninos epilépticos que fueron mal controlados con FB. Más recientemente ha ganado uso como único tratamiento antiepiléptico en los perros, ya sea como fármaco de primera línea o en caninos cuyos efectos secundarios del FB son intolerables.

La dosis inicial recomendada es de 30 mg/kg por vía oral cada 24 horas. Podrían ser necesarias dosis más altas de 40 mg/kg a 80 mg/kg cuando es utilizado como un agente antiepiléptico único. Debido a que el KBr no alcanza concentraciones estacionarias durante varios meses, una dosis de carga se puede administrar en el inicio del tratamiento para lograr concentraciones terapéuticas de la droga rápidamente. Se recomienda una dosis de carga oral de 400 mg/kg a 600 mg/kg; la que debe ser dividida y administrada con comida. Los efectos adversos comunes incluyen vómitos, letargia, ataxia, poliuria, polidipsia y polifagia. El vómito es debido a la irritación gástrica presumiblemente debido a la hipertonicidad de la sal de bromuro. Por esta razón se recomienda que se administre con comida. Si el vómito persiste, la dosis diaria se puede dividir en dos veces al día. Se puede utilizar bromuro de sodio en lugar de KBr, o el compuesto se puede encapsular si se había administrado en solución anteriormente. La incidencia de la pancreatitis en perros tratados con una combinación de FB y KBr ha demostrado ir en aumento en comparación con los tratados solo con FB, lo que sugiere que la terapia de KBr podría predisponer al desarrollo de pancreatitis. Se deben hacer esfuerzos para minimizar los cambios en la dieta mientras se mantenga la terapia, ya que los cambios en el cloruro de la dieta pueden influir en la velocidad de excreción. Si un cambio de dieta es necesario, el nivel de KBr debe ser supervisado durante varios meses después de la transición. Los signos de toxicidad se desarrollan de una manera dependiente de la dosis e incluyen alteraciones de la conciencia, ataxia y paresia que pueden ser ya sea neurona motora superior o motoneurona inferior. En casos severos la excreción puede ser facilitada por la diuresis salina. Los animales con insuficiencia renal tienen un mayor riesgo para el desarrollo de toxicidad y podrían requerir una reducción de la dosis inicial y un seguimiento más frecuente de los niveles de KBr. (Curtis, 2006; Muñana, 2013).

OBJETIVO GENERAL

El presente trabajo tiene como objetivo describir la sobrevida de los caninos que sufren epilepsia primaria o secundaria, cuyo diagnóstico, tratamiento y control fue realizado en la Unidad de Neurología del Hospital de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria, UdelaR, entre los años 2004 y 2011.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

A- Determinar qué proporción de los caninos diagnosticados con epilepsia sufren epilepsia primaria o secundaria.

B- Puntualizar si existieron diferencias en la sobrevida según el tipo de epilepsia.

C- Describir si existieron diferencias estadísticas en cuanto a: sexo, raza, edad del animal y tratamiento implementado.

MATERIALES Y METODOS

Se analizó el archivo de historias clínicas de la Unidad de Neurología del Departamento de Patología y Clínica de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria, UdelaR, en busca de aquellos casos de caninos con diagnóstico de epilepsia primaria o secundaria. Con los datos obtenidos se contactó telefónicamente a los propietarios para obtener información sobre el estado actual y evolución del paciente, en los que se encontraron vivos, y fecha de muerte o eutanasia y causa, en los pacientes ya fallecidos al momento de la encuesta telefónica.

Mediante el software de estadística STATA 12e obtuvo el análisis de los datos obtenidos a través del Método de Kaplan – Meier. Conocido también como “límite del producto”. La característica distintiva del análisis con este método es que la proporción acumulada que sobrevive se calcula para el tiempo de supervivencia individual de cada paciente y no se agrupan los tiempos de supervivencia en intervalos. Por esta razón es especialmente útil para estudios que utilizan un número pequeño de pacientes, como los que participaron en nuestro trabajo. Este método incorpora la idea del tiempo al que ocurren los eventos. (Pita, 1995).

Hay otros métodos para estimar la sobrevida como la Función de riesgo o, el Análisis multivariado. (Foglia, Boffi; 1991).

La función de riesgo representa el riesgo de morir de cada paciente en cada instante, y es en este punto que difiere de la curva de sobrevida, que evalúa la vida futura al hacerse el diagnóstico ($t=0$). (Foglia, Boffi; 1991).

RESULTADOS OBTENIDOS

Los datos obtenidos por este estudio clínico se expresan en términos de supervivencia. Esta medida no queda limitada a los términos de vida o muerte, sino a situaciones en las que se mide el tiempo que transcurre hasta que sucede un evento de interés, como puede ser el tiempo de recurrencia, tiempo que dura la eficacia de un tratamiento, etc. Por tanto, la supervivencia es una medida de tiempo a una respuesta, ya sea muerte, recaída o desarrollo de una determinada enfermedad o evento. En las enfermedades crónicas tales como el cáncer o la epilepsia, la supervivencia se mide como una probabilidad de permanecer vivo durante una determinada cantidad de tiempo y se expresa como un indicador de la severidad de una enfermedad y como pronóstico vital. (Pita, 1995).

El estudio de las fichas clínicas de la Unidad de Neurología del Departamento de Patología y Clínica de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria determinó que entre los años 2004 y 2011 se presentaron a consulta y se les realizó el diagnóstico de epilepsia a 35 caninos, de un total de 1400 animales. La proporción de caninos epilépticos en el Hospital Escuela de la Facultad de Veterinaria, UdelaR, fue entonces de 2.5%.

El número total de animales observados en nuestro estudio fue de 35, el tiempo máximo desde el diagnóstico fue de 8.8 años y el mínimo fue de 80 días. La mediana del tiempo de observación (o también llamado tiempo de riesgo) fue de 2 años y 9 meses. A medida que transcurrió el período de estudio se observaron bajas, ya sea por muerte o por salida del estudio. Salir del estudio significaba que no se tuvieron más datos del paciente o que ocurrió el evento de interés, en este caso la muerte. Murieron 34,3% y 65,7% permanecieron vivos al finalizar el período de estudio. Gráfica nº1.

Fueron 19 animales los tratados con FB como única droga y 7 de ellos murieron a lo largo del período de observación. La gráfica de sobrevivencia no corta en ningún punto porque al finalizar el estudio existían animales vivos.

De los 10 animales que recibieron FB y también KBr, 4 de ellos fallecieron. De los restantes, 3 animales tomaban sólo KBr, 1 FB combinado con DZ, otro FB asociado a Episol (principio activo: Difenilhidantoína sódica y DZ) y el restante FB y Acido Valproico.

El 50 % de los animales tratados con Fenobarbital como monodroga tuvo una sobrevivencia de 6.13 años y en el 50 % de los tratados con 2 drogas se observó un tiempo de sobrevivencia de 8.8 años. Gráfica Nº2 y tabla Nº5.

De los 35 animales observados, 27 fueron machos y 8 fueron hembras. Durante el tiempo de observación murieron 10 machos y 2 hembras, 37 y 25% respectivamente. El 50% de las hembras tuvo un tiempo de sobrevivencia de 5.84 años y el 50% de los machos lo tuvo de 6.13 años. Gráfica Nº 3 y tabla Nº6.

En cuanto a los tipos de epilepsia encontramos que 18 pacientes se diagnosticaron con epilepsia primaria y 15 con epilepsia secundaria. Los restantes 2 no tuvieron diagnóstico.

El 25% de los animales observados con epilepsia primaria vivió menos de 3.28 años y el 50% de los animales observados con epilepsia secundaria vivió 5.84 años. Casi el 70% de los animales con epilepsia primaria continuaban vivos al finalizar el estudio. Gráfica Nº 4.

Al clasificarlos por raza observamos que un 28,6% eran cruces, caniches 11,4%, cocker spaniel 8,6%, dálmatas 8,6%, mastín napolitano 5,7%, labrador

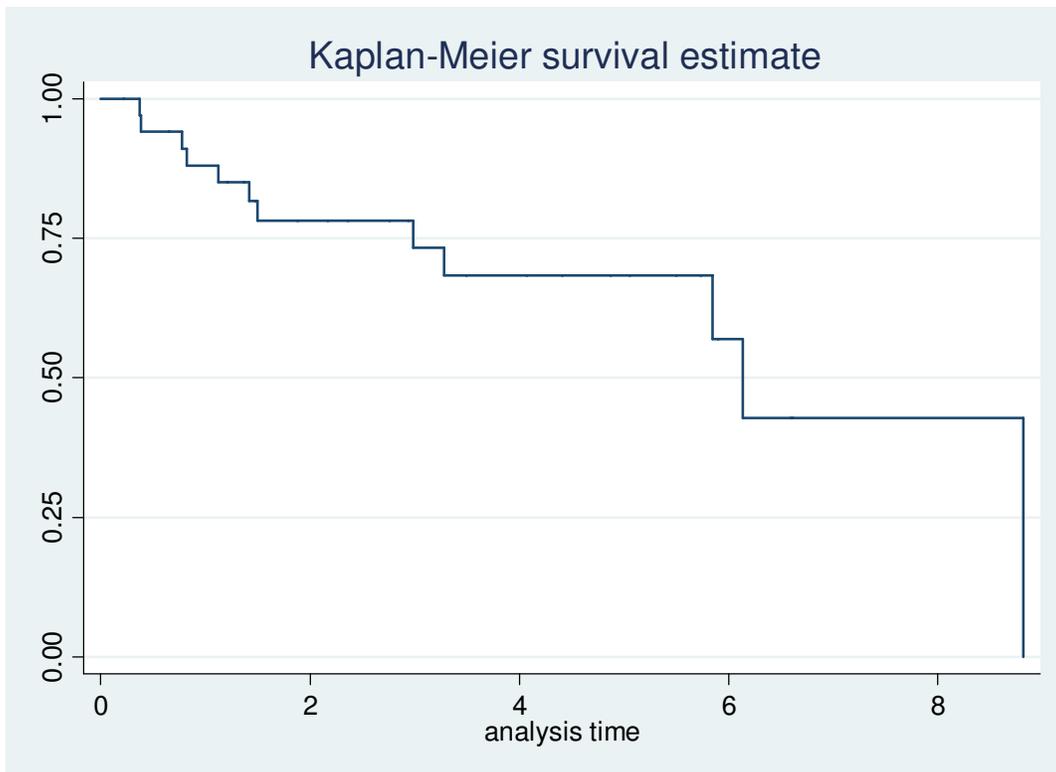
5,7%, el resto de las razas contribuyeron de igual forma representando un 2,8% del total cada una. Analizando los datos de acuerdo a la variable edad, los resultados fueron los siguientes: un 17,1% eran animales menores a 2 años, 42,8% tenían entre 2 y 4 años, 25,7% de 5 a 7 años; y mayores a 7 años un 14,3%.

Durante una crisis epiléptica murieron 8,6%, mientras que un 14,3% debieron ser eutanasiados por status epiléptico. Por insuficiencia renal murieron un 5,7% y el resto por otras causas.

Tabla Nº 4: Datos obtenidos en caninos diagnosticados con epilepsia primaria o secundaria en el Hospital de Facultad de Veterinaria (UdelaR) durante el período 2004-2011

| Nº de ficha | Raza | Sexo | Edad | Tratamiento | Tipo de epilepsia |
|-------------|-------------------|------|-----------------------|-----------------------------------|-------------------|
| 1677/05 | Cruza | M | 7 años | Fenobarbital | Primaria |
| 1824/05 | Caniche | M | 6 años | Fenobarbital | Secundaria |
| 1904/05 | Cruza | M | 5 años | Fenobarbital + Bromuro de Potasio | Secundaria |
| 1153/06 | Dálmata | M | 2 años | Fenobarbital + Bromuro de Potasio | Secundaria |
| 0089/05 | Cruza | M | 4 años | Fenobarbital | Secundaria |
| 0197/11 | Bulldog | M | 8 años | Fenobarbital | Secundaria |
| 0158/11 | Ovejero alemán | H | 0,5 años | Fenobarbital + Bromuro de Potasio | Secundaria |
| 0933/10 | Cruza | M | 5 años | Fenobarbital | Primaria |
| 0233/09 | Mastín Napolitano | M | 4 meses $\frac{1}{2}$ | Fenobarbital | Secundaria |
| 1955/05 | Cruza | M | 4 años | Fenobarbital | Primaria |
| 0939/10 | Dachshund | H | 1 año | Fenobarbital | Primaria |
| 2033/08 | Cocker | H | 2 años | Bromuro de Potasio | Primaria |
| 2188/06 | Labrador | M | 4 años | Sin medicación | Primaria |
| 0337/10 | Mastín Napolitano | H | 4 meses $\frac{1}{2}$ | Fenobarbital | Secundaria |
| 1320/06 | Cruza | M | 4 años | Fenobarbital + Bromuro de Potasio | Secundaria |
| 0009/10 | Dálmata | H | 4 años | Fenobarbital + Bromuro de Potasio | Secundaria |
| 1358/11 | Golden retriever | M | 4 años | Fenobarbital + Episol | Primaria |
| 1925/03 | Ovejero alemán | M | 4 años | Fenobarbital | Secundaria |
| 0555/10 | Fila | M | 1 año | Fenobarbital | Primaria |
| 112/10 | Cruza | M | 1 año | Fenobarbital | Primaria |
| 0229/11 | Cimarrón | M | 2 años | Fenobarbital + Bromuro de Potasio | Primaria |
| 1786/11 | Labrador | M | 3 años | Fenobarbital + Acido Valproico | Primaria |
| 0089/05 | Cruza | M | 4 años | Fenobarbital | Secundaria |
| 1176/06 | Cocker | M | 3 años | Fenobarbital | Secundaria |
| 1110/06 | Dálmata | M | 3 años | Fenobarbital | Primaria |
| 2100/08 | San Bernardo | M | 2 años | Bromuro de Potasio | Primaria |
| 1678/08 | Setter irlandés | M | 6 años | Fenobarbital + Bromuro de Potasio | Primaria |
| 0787/09 | Cruza | M | 6 años | Fenobarbital | Primaria |
| 0139/08 | Siberiano | M | 8 años | Fenobarbital + Bromuro de Potasio | Secundaria |
| 2253/01 | Ovejero alemán | M | 8 años | Bromuro de Potasio | s/d |
| 1583/10 | Caniche | M | 11 años | Fenobarbital | Primaria |
| 2260/07 | Cruza | M | 7 años | Fenobarbital + Bromuro de Potasio | Primaria |
| 0820/08 | Caniche | H | 5 años | Fenobarbital + Bromuro de Potasio | Primaria |
| 0081/11 | Fila | H | 1 año | Fenobarbital | Secundaria |
| 1122/05 | Caniche | H | 6 años | Fenobarbital + diazepam | s/d |

Gráfica Nº 1 Sobrevida en relación al tiempo de observación



Gráfica N°2. Sobrevida con los diferentes tratamientos

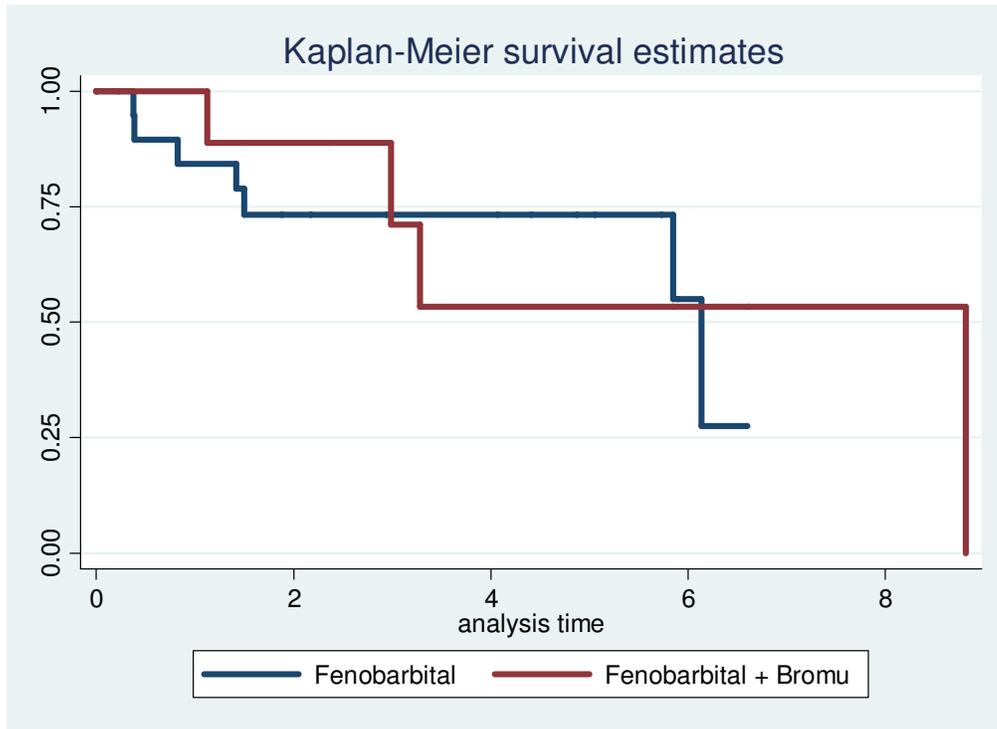


Tabla N°5. Sobrevida con los diferentes tratamientos

muerte

| Tratamiento | 0 | 1 | Total |
|-----------------------|-------|-------|--------|
| Fenobarbital | 12 | 7 | 19 |
| | 63.16 | 36.84 | 100.00 |
| Fenobarbital +Bromuro | 6 | 4 | 10 |
| | 60.00 | 40.00 | 100.00 |
| Total | 18 | 11 | 29 |
| | 62.07 | 37.93 | 100.00 |

Gráfica N°3. Sobrevida en relación al sexo

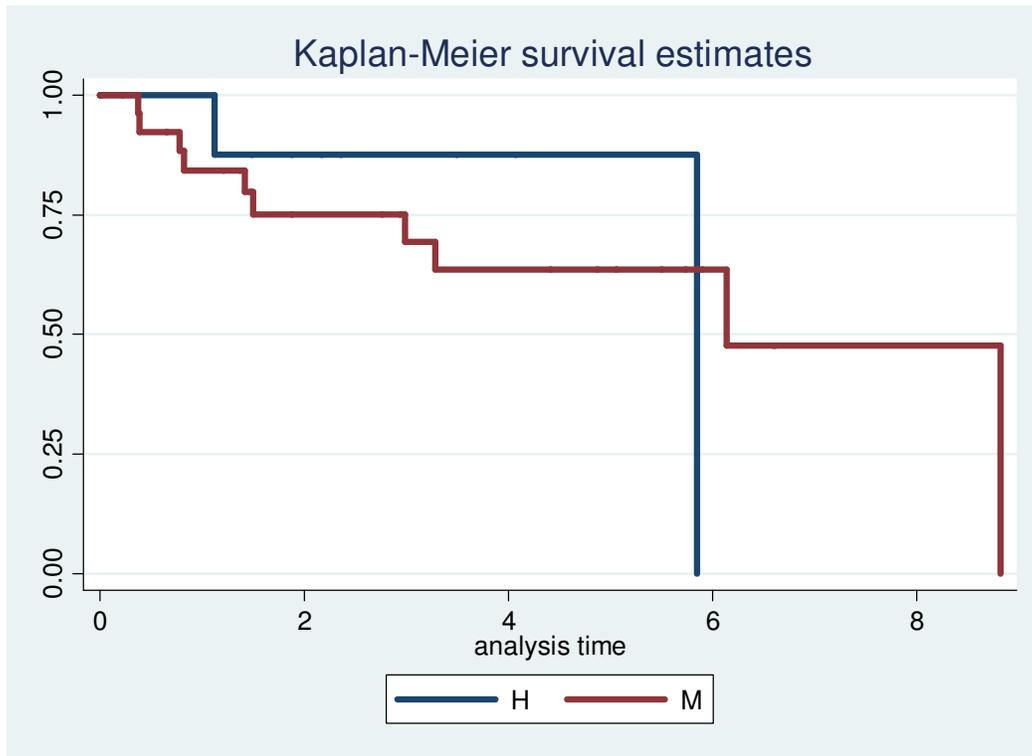
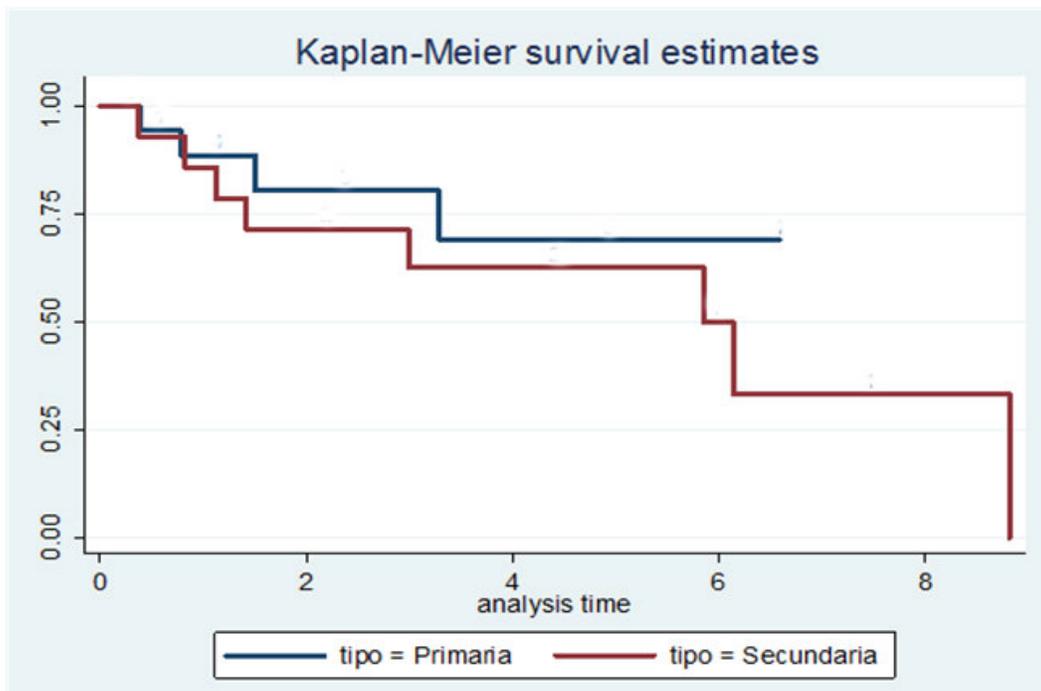


Tabla N°6. Sobrevida en relación al sexo

| Sexo | muerte | | Total |
|-------|--------|-------|--------|
| | 0 | 1 | |
| H | 6 | 2 | 8 |
| | 75.00 | 25.00 | 100.00 |
| M | 17 | 10 | 27 |
| | 62.96 | 37.04 | 100.00 |
| Total | 23 | 12 | 35 |
| | 65.71 | 34.29 | 100.00 |

Gráfica N°4. Tipos de epilepsia



DISCUSIÓN

El objetivo primordial trazado para este estudio fue estimar la sobrevida de los caninos con diagnóstico de epilepsia en consulta neurológica, a fin de establecer un pronóstico vital.

Como objetivos específicos, hemos establecido tres categorizaciones: en primer lugar determinar la proporción de convulsiones primarias y secundarias en los pacientes caninos diagnosticados con epilepsia; en segundo lugar calcular según el tipo de epilepsia cuál de ellas presenta una mayor sobrevida; y en tercer lugar calcular las diferencias de dicha sobrevida sobre sexo, raza, edad y tratamiento implementado para cada caso.

Al analizar los resultados debimos reconocer cuales son los factores que influirían sobre nuestras conclusiones.

Como primer factor hemos de señalar el tamaño de la muestra; como segundo factor debemos establecer el período de tiempo estipulado para la muestra en este estudio el cual fue de 7 años, comprendidos entre 2004 y 2011.

Se evaluaron así 1400 fichas clínicas de los pacientes ingresados a la Unidad de Neurología del Departamento de Patología y Clínica de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria entre los años 2004 y 2011. Esta muestra es considerable al momento de establecer la proporción de animales diagnosticados con epilepsia en perros con sintomatología neurológica, tanto para nuestro medio como para el estudio en particular, pero pasible de variaciones si se aplica a la generalidad de la población. No obstante esta observación, la proporción obtenida de 2.5% es similar a la citada en trabajos

anteriores para hospitales de referencia (0,5 – 5 %). (Pellegrino, 1999; Muñana, 2013).

Sin embargo, cuando consideramos el número de pacientes con epilepsia presentes en el estudio (35), este representa una muestra estadísticamente pequeña si tomamos en cuenta que a la hora de evaluar factores concluyentes como sexo, raza y edad son pocos los casos comprendidos en cada categoría. Asimismo debemos señalar que debido a que existen diversos procesos patológicos involucrados en la etiología de las convulsiones y a efectos de reducir las interferencias sobre las variables evaluadas; se han excluido de la muestra aquellos pacientes que habiendo presentado convulsiones se pudo establecer un causal metabólico o neoplásico.

Centrándonos en estas circunstancias podríamos decir que tenemos una muestra acotada y particular para determinar índices particulares que podrían ser o no significativos cuando se extrapolan a la población general. No obstante, si consideramos la proporción de epilepsia primaria versus secundaria y su relación con la sobrevida obtenidas en este estudio, al igual que en otros estudios de referencia, la proporción de epilepsia primaria es mayor que la secundaria; pero estos presentan una sobrevida más larga, ya que el 70% continuaba vivo al finalizar el estudio, mientras que el 50% de los pacientes con epilepsia secundaria había fallecido. Asimismo, el mayor porcentaje de mortandad en los pacientes con epilepsia primaria se dio a temprana edad, un 25% vivió menos de 3.28 años. Esto es equiparable a la casuística humana, así un estudio alemán que incluía 40 años de seguimiento, pudo igualmente confirmar que aunque la epilepsia de por sí incrementa el riesgo de muerte, la muerte por causas directamente relacionadas a la epilepsia es relativamente moderada, existiendo un riesgo mayor de muerte en los pacientes con epilepsia secundaria, y en los primeros años luego del diagnóstico para aquellos con epilepsia primaria. (Shackleton, 1999).

Al determinar la distribución sexual y la relación entre sexo y mortalidad, observamos que la proporción en cuanto a sexos es también similar a la observada en otros estudios, afectándose más los machos. Sin embargo, estos últimos presentaron una mayor sobrevida a diferencia de los resultados obtenidos por Berendt en el año 2007. (Berendt, 2007).

La epilepsia idiopática típicamente tiene una edad de aparición en los perros de 1 a 5 años, lo que es coincidente con nuestros hallazgos de un mayor diagnóstico de epilepsia en el rango etario comprendido entre los 2 y 4 años. (Chrisman, 1985). Así mismo, en un estudio realizado en 2011, se observó una mayor incidencia de mortalidad de causa neurológica en este rango etario. (Fleming, 2011).

Cuando se considera la raza, los cruza se encontraron sobre representados pero presentaron una mayor sobrevida que las razas puras.

Finalmente, debemos establecer que al diferenciar sobrevida en base a tratamientos, nos limitamos a los utilizados en la muestra objetivo, siendo éstos: FB y KBr, como monoterapia o en terapia combinada. Es interesante destacar que al estudiar esta variable, la sobrevida de los pacientes de terapia combinada fue mayor que la de aquellos en los que se utilizó Fenobarbital como monoterapia.

CONCLUSIONES

En contexto y tomando en cuenta que en Uruguay la epilepsia primaria se da dentro de los parámetros establecidos a nivel mundial, hemos de establecer que para el período considerado la proporción de caninos epilépticos sobre el total de los pacientes que fueron atendidos en neurología fue de 2.5%.

La proporción de animales diagnosticados con epilepsia fue mayor en machos que en hembras. Viéndose que las hembras tienen una sobrevida alrededor de un 10% más corta que los machos.

La sobrevida en los de terapia combinada fue de 8,8 años, mientras que en los tratados con monoterapia fue de 6,13 años.

La epilepsia primaria afectó más animales que la epilepsia secundaria.

Murieron a causa de la epilepsia solo un tercio de los pacientes en estudio.

La sobrevida fue mayor en aquellos diagnosticados con epilepsia primaria, El 25% de los animales observados con epilepsia primaria vivió menos de 3.28 años y el 50% de los animales observados con epilepsia secundaria vivió 5.84 años. Casi el 70% de los animales con epilepsia primaria continuaban vivos al finalizar el estudio.

Los caninos cruzas son los que han alcanzado una mayor sobrevida seguido de las razas caniche, cocker spaniel, dálmata, mastín napolitano y labrador, y en menor medida aún por otras razas.

En cuanto al rango etario se puede apreciar que tuvimos un mayor diagnóstico en aquellos entre 2 y 4 años, seguidos por el rango de 5 a 7 años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abraira V (2009). Análisis de Supervivencia. Unidad de Bioestadística Clínica, Hospital de Ramón y Cajal. Disponible en:
ftp://ftp.hrc.es/pub/bioest/charlas/Analisis_de_Supervivencia_1y2.pdf. ; Fecha de consulta: 05/06/2013
2. Ashton H (2002). Las benzodiazepinas: cuál es su mecanismo de acción y cómo suspender la ingestión. El Manual Ashton. Monografía sobre el Tratamiento de la suspensión de las Benzodiazepinas. Disponible en:
<http://www.benzo.org.uk/espman/bzcha01.htm> . Fecha de consulta: 14/02/2014
3. Berendt M, Gredal H, Alving J (2007). Premature death, risk factors and life patterns in dogs with epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 21 (4): 754-759.
4. Berg A, Sheffer I (2011). New concepts in classification of the epilepsies: Entering the 21st century. *Epilepsia*; 52(6): 1058-1062.
5. Chadwick D (1994). Epilepsy. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry*; 57:264-277.
6. Chrisman C (1985). Introdução ao Sistema Nervoso. En: Chrisman, C. *Neurología dos Pequenos Animais*. São Paulo, Livraria Roca. p. 3-24.
7. Chrisman C (1985). Convulsões. En: Chrisman, C. *Neurologia dos Pequenos Animais*. São Paulo, Livraria Roca, p. 145-174.
8. Chrisman C, Christopher M, Simon P, Clemmons R. (2003). En: Chrisman, C. *Manual de Neurología Práctica*; Barcelona, Multimédica, p. 84-111.
9. Curtis W. D. (2006). Anticonvulsant Therapy in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*; 36: 1107-1127.
10. Fleming, J.M.; Creevy, K.E.; Promislow, D.F.L. (2011). Mortality in North American Dogs from 1984 to 2004: An Investigation into Age-, Size-, and Breed-Related Causes of Death. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 25:187-198.
11. Foglia, V.L.; Boffi, H.J. (1991). Curvas de sobrevivencia mediante técnicas multivariadas (Kaplan-Meier, Mantel-Haenzel, Regresión de Cox). *Boletín de la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires* 69(1):97-103.
12. Hauser, WA, Hesdorffer, DC. (1990). Mortality. En: Hauser, WA., Hesdorffer, DC, eds. *Epilepsy: frequency, causes and consequences*. Maryland: Epilepsy

- Foundation of America, p. 297-326.
13. Kwan, P., Brodie, MJ. (2007). Early identification of refractory epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 342: 314-319.
 14. Muñana, K., (2013). Update Seizure management in Small Animal Practice. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*; 43(5):1127-1147
 15. Nashef, L.; Sander, J.; Shorvon, SD. (1995). Mortality in epilepsy. En: Pedley TA, Meldrum BS, Eds. *Recent advances in epilepsy*. New York, Churchill Livingstone p. 271-287.
 16. Oliver, J.E.; Lorenz, M.; Kornegay, J.N. (2003). En: Oliver, J.E.; Lorenz, M.; Kornegay, J.N. *Manual de Neurología Veterinaria*. 3ª Ed; Barcelona, Multimédica, p. 340-346.
 17. Papich, M. Diazepam. (2007). En: *Saunders Handbook of Veterinary Drugs*. 2ª Ed. Saint Louis, Saunders. p. 185-187.
 18. Pellegrino F. (1999). Epilepsia y Síndromes Epilépticos I. Marco conceptual. Mecanismos excitotóxicos y epileptogénicos. *Selecciones Veterinarias*; 7(4):431-439.
 19. Pellegrino F. (1999). Epilepsia y Síndromes Epilépticos II. Clasificación de las crisis epilépticas, de las Epilepsias y de los Síndromes Epilépticos. *Selecciones Veterinarias*; 7(5): 494-505.
 20. Pellegrino F. (1999). Epilepsia y Síndromes Epilépticos III. Diagnóstico, Pronóstico y Tratamiento de la Epilepsia y los Síndromes Epilépticos. *Selecciones Veterinarias*; 7(6):686-704.
 21. Pita Fernández, S. (1995). Análisis de Supervivencia. *Cuadernos de Atención Primaria*; 2: 130-135 Disponible en: http://www.fisterra.com/mbe/investiga/supervivencia/analisis_supervivencia2.pdf
f. Fecha de consulta: 15/09/2013.
 22. Raurell, X. Convulsiones y estado epiléptico. Disponible en: www.hvmolins.com/Documentos/Neuro/Convulsionesyestadoepileptico.pdf.
Fecha de consulta: 10/06/2013.
 23. Reynold, E. H. (2002). The ILAE/IBE/WHO epilepsy global campaign history. *Epilepsia. The Journal of International League Against Epilepsy*; 43:9-11.
 24. Sargan, D. (2002-2013). Inherited diseases in dogs database, University of Cambridge. Disponible en: <http://idid.vet.cam.ac.uk/results.php>. Fecha de consulta: 25/10/2013.

25. Shackleton, D.P.; Westendorp, R.G.J.; Kasteleijn-Nolst Trenité, D.G.A.; Vandenbroucke, J.P. (1999). Mortality in patients with epilepsy: 40 years of follow up in Dutch cohort study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*;66:636–640.
26. Shorvon, SD. (1990). Epidemiology classification, natural history, and genetics of epilepsy. *Lancet*; 336 (8707): 93-6.
27. Veronezi Rafaela. Neuroanatomía. Disponible en:
<http://www.slideshare.net/professormarcoscarradini/neuroanatomia-13359300>.
Fecha de consulta: 20/12/2013.