

Revisión sistemática de hepatotoxicidad inducida por antiepilépticos en caninos

Por:

DANIEL URIBE GARCÍA

Asesor:

DAVID FERNANDO LATORRE GALEANO

UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

PEREIRA, 2019

Revisión sistemática de hepatotoxicidad inducida por antiepilépticos en caninos.

Systematic review of hepatotoxicity induced by antiepileptic drugs in dogs.

Daniel Uribe García¹

¹ Universidad Tecnológica de Pereira, Facultad de Ciencias de la Salud, Pereira, Colombia

Resumen

La epilepsia idiopática es uno de los trastornos neurológicos más comunes en perros, para ello se utilizan fármacos denominados antiepilépticos (AEDs, antiepileptic drugs). La mayoría de estos medicamentos son metabolizados por el hígado, sea en mayor o menor medida, y su uso crónico puede generar hepatotoxicidad. El objetivo de esta revisión es por lo tanto tomar los puntos más importantes de la literatura científica en los últimos años en relación con la hepatotoxicidad en caninos, los mecanismos principales responsables de la hepatotoxicidad y como los fármacos más utilizados para el control de la epilepsia (fenobarbital, levetiracetam y bromuro de potasio) se relacionan con éstos.

Palabras Clave: Bromuro de potasio, Epilepsia Idiopática, Fenobarbital, Injuria Hepática inducida por fármacos, Levetiracetam.

Abstract

Idiopathic epilepsy is one of the most common neurological disorders in dogs, for the treatment there are drugs called antiepileptics (AEDs). Most of these drugs are metabolized by the liver, to a greater or lesser extent, and its chronic use can generate hepatotoxicity. The aim of this review is therefore to take the most important points of the scientific literature in recent years in relation to canine hepatotoxicity, the mechanisms responsables of hepatotoxicity and how the drugs most used to control epilepsy (phenobarbital, levetiracetam and potassium bromide) are related to them.

Introducción

El hígado es un órgano único con gran capacidad metabólica, cumple numerosas funciones que están relacionadas entre sí(1), aunque pueden resumirse en 5 puntos principales:

- Filtrar y almacenar sangre.
- Síntesis de factores de coagulación.
- Almacenar vitaminas y hierro.
- Formación de bilis.
- Metabolismo de proteínas, carbohidratos, grasas, hormonas y compuestos químicos extraños(2,3).

El sistema microsomal citocromo p450 presente en el retículo endoplásmico liso y en las mitocondrias de los hepatocitos principalmente, es una superfamilia de 57 hemoproteinas monooxigenasas que llevan a cabo la fase I de la biotransformación de más de 200000 xenobióticos mediante reacciones de hidroxilación, desalquilación, epoxidación, sulfoxidación, deaminación, deshalogenación, entre otros(4,5). En el caso de los fármacos, el proceso metabólico realizado por el citocromo p450 consiste en hidrolizar un compuesto lipofílico para facilitar la eliminación; por otro lado, éstas reacciones enzimáticas transforman los profármacos en sus metabolitos activos(4). Histológicamente, los hepatocitos están ubicados en tres zonas; la zona 1

corresponde a los hepatocitos que se localizan en contacto o cerca de los vasos sanguíneos, por lo que tienen acceso a un nivel mayor de oxígeno pero también están más expuestos a hormonas y nutrientes, y son más susceptibles al daño provocado por toxinas; la zona 2 se compone de los hepatocitos transicionales, ubicados entre ambas zonas; la zona 3 corresponde a los hepatocitos más alejados de los vasos sanguíneos pero que se encuentran en la región periférica de los acinos, por lo tanto estas células tienen un menor acceso al oxígeno y nutrientes en comparación con los de la zona 1, lo que los hace más susceptibles en caso de hipoxia, además, gran parte de los procesos metabólicos de los fármacos se realizan en la zona 3 y están en mayor riesgo de daño causado por metabolitos tóxicos(6).

El término epilepsia se refiere a un trastorno neurológico caracterizado por la constante predisposición a presentar ataques convulsivos recurrentes(7), es el problema neurológico más común en caninos afectando hasta un 5% de la población(7,8), no se debe confundir con una convulsión, la cual es un evento aislado que corresponde a la manifestación clínica de actividad eléctrica anormal en el cerebro. La epilepsia puede ser sintomática o idiopática. La primera corresponde a una epilepsia secundaria a una lesión cerebral identificable, la segunda, según la International Veterinary Epilepsy Task Force (IVETF) consiste en una epilepsia cuya causa no se define, por lo que se asume que su origen es genético(8,9). Al ser la epilepsia idiopática un trastorno crónico, ésta no tiene cura, pero puede ser controlada mediante medicamentos conocidos como fármacos antiepilépticos (AEDs). Los AEDs son un amplio grupo de fármacos pertenecientes a diferentes familias, entre los cuales se encuentra fenobarbital, bromuro de potasio y levetiracetam, y en su mayoría están asociados a hepatotoxicidad(10,11).

El objetivo de esta revisión es, por lo tanto, la recopilación de información científica actualizada centrada en la hepatotoxicidad inducida por medicamentos, sus mecanismos responsables, sus principales manifestaciones clínicas, su diagnóstico y su relación con los fármacos antiepilépticos más utilizados en caninos.

Materiales y métodos

Para la obtención de la información se usaron las bases de datos suscritas ofrecidas por la Universidad Tecnológica de Pereira tales como Scopus, PubMed, Sciencedirect, revistas médicas y veterinarias internacionales. La búsqueda se realizó con los siguientes términos de manera individual traducidos al inglés: perros, epilepsia, hepatotoxicidad, fenobarbital, levetiracetam, bromuro de potasio, antiepilépticos. También se realizó la búsqueda utilizando los términos de manera conjunta mediante el uso del conector “and”. La bibliografía fue citada en estilo Vancouver y organizada usando el gestor de citas bibliográficas Mendeley.

Análisis de la información

Hepatotoxicidad: Referida también como injuria hepática inducida por fármacos (DILI por sus siglas en inglés), la hepatotoxicidad consiste en un daño hepatocelular agudo que puede incluir necrosis y función hepática disminuida(12), ésta puede conducir a insuficiencia hepática aguda (ALF por sus siglas en inglés). Aunque es poco frecuente, fue la tercera causa más común de trasplante de hígado en humanos según un estudio realizado en Estados Unidos entre 1990 y 2002(13). La hepatotoxicidad se define como una elevación de las enzimas hepáticas con o sin incremento de los niveles de bilirrubina. Para diagnosticar a un paciente con hepatotoxicidad inducida por medicamento se debe observar en su química sanguínea un incremento de alanina aminotransferasa (ALT) de 5 veces mayor a su límite máximo normal; un aumento 2 veces mayor de fosfatasa alcalina; o una combinación de un incremento de bilirrubina 2 veces por encima del límite y un incremento de ALT 3 veces mayor al límite normal(14,15).(6,16) Es responsable de aproximadamente el 50% de los casos de falla hepática y, por consiguiente, de la restricción en el uso de fármacos anteriormente aprobados o el retiro de los mismos(3), lo que hace necesario evaluar función y estructura hepática regularmente(6,16,17).

Mecanismos: Los fármacos son una causa importante de hepatotoxicidad, existen alrededor de 600 medicamentos que se han asociado con afectación hepática, entre los cuales se encuentran la mayoría de medicamentos antiepilépticos(18). En la literatura se mencionan diferentes mecanismos que conllevan a una hepatotoxicidad inducida por medicamentos, estos incluyen muerte celular, formación de metabolitos reactivos, reacción inmunomediada, y disfunción mitocondrial(14).

En el caso de muerte celular por necrosis, hay un incremento de tamaño del retículo endoplasmático y de la mitocondria, degradación completa del núcleo y rompimiento de la membrana citoplasmática, liberando el contenido celular. Generalmente se asocia con inflamación debido al reclutamiento de compuestos quimiotácticos causado por los restos celulares. La biotransformación de fármacos en algunos casos genera metabolitos reactivos que se pueden unir a ácidos nucleicos, proteínas y lípidos. Esto conlleva a un daño del material genético, pérdida de la función proteica y peroxidación lipídica, además afecta el funcionamiento del retículo endoplasmático y de la mitocondria, contribuyendo al daño celular(14).

La disfunción mitocondrial en la hepatotoxicidad inducida por fármacos se ha asociado a dos mecanismos, éstos son: inducción de la formación de poros de transición(14), esto permite un mayor flujo de iones y agua hacia el interior de la organela, lo que genera un desbalance del gradiente electroquímico, pérdida del potencial de membrana, generación de especies reactivas de oxígeno, edema mitocondrial y ruptura de la membrana externa(14,19); y, una disminución de la síntesis de ATP probablemente por inhibición de los complejos I, II y IV de la fosforilación oxidativa(20).

La literatura refiere que la hepatotoxicidad inmunomediada involucra la activación de procesos apoptóticos mediados por receptores en los hepatocitos y puede manifestarse clínicamente con signos clásicos de alergia como fiebre y lesiones cutáneas(14,21). La teoría más aceptada consiste en la unión covalente de moléculas farmacológicas a proteínas hepáticas como el citocromo p450, las cuales son presentadas al complejo mayor de histocompatibilidad clase II como aductos antígeno-proteína y estimulan la respuesta de linfocitos T CD8+ y la producción de TNF, que provocan la muerte celular a través de receptores que se encuentran en gran cantidad en la membrana citoplasmática de los hepatocitos(21). Adicionalmente, el daño de células hepáticas puede generar una respuesta inmune frente a los componentes que actuarían como auto-antígenos, resultando en la producción de linfocitos B generadores de auto-anticuerpos, principalmente anticuerpos antinucleares, y células T citotóxicas(22), similar a lo que ocurre en la hepatitis autoinmune(23).

Clínica: Uno de los principales signos clínicos de las hepatopatías es la ictericia, sin embargo, debido a la importancia del hígado y la gran cantidad de funciones que cumple para mantener la homeostasis, los signos clínicos asociados a DILI suelen ser inespecíficos, estos incluyen vómito, diarrea, letargia y dolor abdominal. Además, pueden presentarse complicaciones severas como encefalopatía hepática y coagulopatía(12). La severidad de la hiperbilirrubinemia y la aparición de ictericia son útiles para diagnosticar y establecer un pronóstico de DILI, tanto en medicina humana como veterinaria a mayores concentraciones sanguíneas de bilirrubina peor es el pronóstico(24). Los niveles altos de bilirrubina en DILI y ALF generalmente son causados por filtrado de la bilis hacia los vasos sanguíneos, edema severo de los conductos biliares o necrosis de los hepatocitos. La aparición de ictericia se da cuando el hígado está severamente afectado(12).

Fenobarbital: El fenobarbital derivado del ácido barbitúrico, fue por primera vez usado como AED en 1912(25), y es de las principales opciones a considerar para el tratamiento de epilepsia por su actividad anticonvulsivante de amplio espectro frente a los diferentes patrones epilépticos. Su mecanismo de acción consiste en incrementar el umbral que descarga el ataque y disminuir la propagación a las neuronas adyacentes mediante el aumento de la respuesta postsináptica frente al GABA(26).

El fenobarbital es un ácido débil, liposoluble y de fácil absorción gastrointestinal con una biodisponibilidad que va de 88 a 95%. Aproximadamente el 45% del fármaco se una a proteínas plasmáticas. Alcanza su estado estacionario en 3 semanas, tiene una vida media de 40 a 90 horas y su rango terapéutico es de 20 a 35 µg/mL(10,27).

Es metabolizado por el citocromo p450 mediante hidroxilación oxidativa para formar hidroxifenobarbital, el cual es un metabolito de acción débil. Este metabolito se elimina de la sangre por conjugación como glucurónido de hidroxifenobarbital y hasta un 25% es excretado por orina, dependiendo del flujo y del pH(25). Hepatotoxicidad inducida por fenobarbital suele manifestarse como una reacción de hipersensibilidad generalizada y ocurre en 9% de los pacientes(28).

Levetiracetam: El levetiracetam es un AED de tercera generación aprobado en 1999, en principio, para ser usado en conjunto con otro AED clásico como el fenobarbital en casos de epilepsia refractaria al tratamiento, por su mínimo efecto en la actividad de otros fármacos. Su mecanismo de acción consiste en regular la liberación de neurotransmisores al espacio sináptico mediante su unión a la proteína 2A de la vesícula sináptica(29,30). Respecto sus propiedades farmacocinéticas, el levetiracetam tiene una alta biodisponibilidad, es fácilmente absorbido vía oral, intramuscular o rectal y cruza la barrera hemato-encefalica, su metabolismo es prácticamente independiente del citocromo p450 (2%) y gran parte (50% a 89%) es eliminado sin alteraciones por vía renal(30–34).

El levetiracetam ha demostrado eficacia a la hora de controlar una situación de emergencia al administrarse un bolo de 60mg/kg vía intravenosa(35). Como terapia antiepiléptica a largo plazo también ha sido eficaz, y es una excelente alternativa en pacientes con antecedentes de hepatopatía o epilepsia refractaria. La dosis recomendada es de 10 a 20mg/kg cada 8 horas(10), en algunos casos, cada 6 horas debido a su vida media de 3,6 horas, cabe resaltar que cuando el levetiracetam es usado en conjunto con el fenobarbital, su tasa de excreción se ve aumentada(32) por lo que es necesaria una dosis mayor(29). Tiene varios efectos adversos, el principal y reportado con mayor frecuencia es sedación, pero estos efectos generalmente son de leves a moderados(10), y aunque pocos, se han dado a conocer casos en medicina humana de afectación hepática asociada a levetiracetam, que van desde una elevación de transaminasas(31) a insuficiencia hepática fulminante(36).

Bromuro de potasio: Fue utilizado como medicamento antiepiléptico en humanos por primera vez en 1857 y en animales en 1876. En la actualidad el bromuro de potasio se usa en pacientes con epilepsia refractaria(37). Su mecanismo de acción no ha sido del todo comprendido, la teoría más aceptada consiste en la sustitución del cloruro de carga negativa por bromuro que resulta en la hiperpolarización de la membrana neuronal, dificulta la llegada de la célula al umbral del potencial de acción y obstaculiza la propagación del mismo(38).

El bromuro de potasio es fácilmente absorbido en el tracto intestinal y alcanza el pico de concentración plasmática en 90 minutos aproximadamente, su vida media puede

ser de hasta 24 días y alcanza su concentración estacionaria en 3 a 6 meses. Sus compuestos no atraviesan un proceso metabólico y es eliminado a través de la orina, su excreción es lenta pues parte del bromuro es reabsorbido en los túbulos renales(38).

Los efectos secundarios del bromuro de potasio generalmente involucran piel, tracto gastrointestinal y sistema nervioso central. Éstos se manifiestan como sedación, ataxia, alucinaciones, náuseas, vomito, anorexia, lesiones eritematosas, lesiones nodulares y pústulas en la piel. No hay información que relacione el bromuro de potasio con hepatotoxicidad(37).

Discusión

En el review realizado por Ahmet en el año 2006, el autor indicó que la hepatotoxicidad inducida por fenobarbital se debe a características idiosincráticas del fármaco y que sucede hasta en un 9% de los pacientes(28). Esto concuerda con lo mencionado por Vidaurre en su artículo “Antiepileptic Drugs and Liver Disease” publicado en el año 2017 en el cual menciona que una posible causa de la reacción de hipersensibilidad es el estrés oxidativo en la mitocondria(15). Además, Braeuning en el 2014(39) y Vinken en el 2017(40) señalaron al fenobarbital como un promotor de tumor hepático en roedores, es posible que esta información se pueda extrapolar a la medicina en caninos, pero son necesarios más estudios.

Respecto al levetiracetam, en el 2008 Tan et al. publicaron un reporte de caso de un hombre de 21 años diagnosticado con insuficiencia hepática fulminante, en el que éste fármaco fue la principal causa(36). En el 2017, Rachamalla et al. también presentaron un reporte en el cual el levetiracetam provocó transaminitis en un hombre de 18 años, a pesar de su poco metabolismo hepático(31), y en 2019, Haznedar et al. demostraron mediante un ensayo clínico que éste fármaco causa un daño oxidativo significativo en niños con epilepsia(41).

Conclusiones

Por la gran cantidad de funciones que cumple, el hígado es la central metabólica del organismo y, por lo tanto, está constantemente expuesto a cualquier tipo de sustancia que recorra el torrente sanguíneo y puede ser dañado por éstas. El término sustancias dañinas no solo se refiere a hepatotoxinas, el hígado también puede ser afectado por fármacos y metabolitos resultantes de sus propios procesos. Siendo la epilepsia un trastorno tan común en la clínica veterinaria, los medicamentos clasificados como AEDs son recetados para los pacientes día a día. Dentro de esta categoría de fármacos, la mayoría de los integrantes presenta como efecto adverso la hepatotoxicidad, por lo tanto, es de suma importancia que los practicantes y profesionales clínicos realicen pruebas paraclínicas de función hepática antes de iniciar un tratamiento antiepiléptico y continuar con controles periódicamente, así mismo, estar actualizándose permanentemente sobre las nuevas opciones terapéuticas más seguras.

Referencias

1. Grijalva J, K. V. Neonatal liver physiology. *Semin Pediatr Surg* [Internet]. 2013;22(4):185–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24331092>
2. Guyton A. El hígado como órgano. In: *Tratado de fisiología médica*. 12a ed. Elsevier; 2011. p. 837–42.
3. Bale SS, Borenstein JT. Microfluidic cell culture platforms to capture hepatic physiology and complex cellular interactions. *Drug Metab Dispos* [Internet]. 2018;dmd.118.083055. Available from: <http://dmd.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/dmd.118.083055>
4. Almazroo OA, Miah MK, Venkataramanan R. Drug Metabolism in the Liver. *Clin Liver Dis*. 2017;21(1):1–20.
5. Shumyantseva V V., Kuzikov A V., Masamrekh RA, Bulko T V., Archakov AI. From electrochemistry to enzyme kinetics of cytochrome P450. *Biosens Bioelectron* [Internet]. 2018;121(August):192–204. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.08.040>

6. Thawley V. Acute Liver Injury and Failure. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract* [Internet]. 2017;47(3):617–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.11.010>
7. Meland T, Carrera-Justiz S. A Review: Emergency Management of Dogs with Suspected Epileptic Seizures. *Top Companion Anim Med* [Internet]. 2018; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1938973618300035>
8. Meland T, Carrera-justiz S, Neurology D, Buckley GJ. Antiepileptic Drug Use Patterns in Suspect Epileptic Dogs Among Neurology and Emergency Specialists. 2019;1–6.
9. Thomas WB. Idiopathic Epilepsy in Dogs and Cats. Vol. 40, *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. 2010. p. 161–79.
10. Chandler K. Treatment and monitoring of epilepsy in dogs. In *Pract*. 2011;33(3):98–104.
11. Muñana KR. Management of refractory epilepsy. *Top Companion Anim Med* [Internet]. 2013;28(2):67–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.tcam.2013.06.007>
12. Weingarten MA, Sande AA. Acute liver failure in dogs and cats. *J Vet Emerg Crit Care*. 2015;25(4):455–73.
13. Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, Fried MW, Watkins P. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transplant*. 2004;10(8):1018–23.
14. Shehu AI, Ma X, Venkataramanan R. Mechanisms of Drug-Induced Hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2017;21(1):35–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2016.08.002>
15. Vidaurre J, Gedela S, Yarosz S. Antiepileptic Drugs and Liver Disease. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2017;77:23–36. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.09.013>

16. Thakare R, Alamoudi JA, Gautam N, Rodrigues AD, Alnouti Y. Species differences in bile acids I. Plasma and urine bile acid composition. *J Appl Toxicol* [Internet]. 2018;(March):1–13. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jat.3644>
17. Enzymes S, Dehydrogenase L, Transferase OC, Dehydrogenase S, Phosphatase A, Function HE, et al. 9 . 06 Evaluation of Hepatotoxicity : Physiological and Biochemical Measures of Hepatic Function in Animals. 2010. 129–140 p.
18. Vincenzi B, Armento G, Spalato Ceruso M, Catania G, Leakos M, Santini D, et al. Drug-induced hepatotoxicity in cancer patients - implication for treatment. Vol. 15, *Expert Opinion on Drug Safety*. 2016. 1219–1238 p.
19. Ramachandran A, Visschers RGJ, Duan L, Akakpo JY, Jaeschke H. Mitochondrial dysfunction as a mechanism of drug-induced hepatotoxicity: current understanding and future perspectives. *J Clin Transl Res* [Internet]. 2018;4(1):75–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30873497>
20. Santos NAG, Medina WSG, Martins NM, Mingatto FE, Curti C, Santos AC. Aromatic antiepileptic drugs and mitochondrial toxicity: Effects on mitochondria isolated from rat liver. *Toxicol Vitro*. 2008;22(5):1143–52.
21. Baumgart SJ, Haendler B. Drug-Induced Liver Injury: Cascade of Events Leading to Cell Death, Apoptosis or Necrosis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5):1018–43.
22. de Boer YS, Kosinski AS, Urban TJ, Zhao Z, Long N, Chalasani N, et al. Features of Autoimmune Hepatitis in Patients With Drug-induced Liver Injury. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017;15(1):103–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2016.05.043>
23. Dara L, Liu ZX, Kaplowitz N. Mechanisms of adaptation and progression in

- idiosyncratic drug induced liver injury, clinical implications. *Liver Int.* 2016;36(2):158–65.
24. Wlodzimirow KA, Eslami S, Abu-Hanna A, Nieuwoudt M, Chamuleau RAFM. Systematic review: Acute liver failure - One disease, more than 40 definitions. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 2012.
 25. Ahmed SN, Siddiqi ZA. Antiepileptic drugs and liver disease. 2006;156–64.
 26. Lavelly JA. Pediatric seizure disorders in dogs and cats. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract [Internet].* 2014;44(2):275–301. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2013.10.004>
 27. Royaux E, Van Ham L, Broeckx BJG, Van Soens I, Gielen I, Deforce D, et al. Phenobarbital or potassium bromide as an add-on antiepileptic drug for the management of canine idiopathic epilepsy refractory to imepitoin. *Vet J [Internet].* 2017;220:51–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.01.002>
 28. Ahmed SN, Siddiqi ZA. Antiepileptic drugs and liver disease. *Seizure.* 2006;15(3):156–64.
 29. Kelly D, Raimondi F, Shihab N. Levetiracetam monotherapy for treatment of structural epilepsy in dogs: 19 cases (2010-2015). *Vet Rec.* 2017;181(15).
 30. Muñana KR, Nettifee-Osborne JA, Papich MG. Effect of Chronic Administration of Phenobarbital, or Bromide, on Pharmacokinetics of Levetiracetam in Dogs with Epilepsy. *J Vet Intern Med.* 2015;29(2):614–9.
 31. Rachamalla V, Song MM, Reed JM, Aligeti M. Levetiracetam-induced transaminitis in a young male with traumatic brain injury. *Oxford Med Case Reports.* 2017;11:212–4.
 32. Muñana KR, Otamendi AJ, Nettifee JA, Papich MG. Population pharmacokinetics of extended-release levetiracetam in epileptic dogs when administered alone, with phenobarbital or zonisamide. *J Vet Intern Med.* 2018;(July):1–7.

33. Vidaurre J, Gedela S, D SYP. Pediatric Neurology Antiepileptic Drugs and Liver Disease. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2017;77:23–36. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.09.013>
34. Moore S, Nettifee-osborne J. Levetiracetam Phenobarb Pharmacokinetics Dogs Moore 2010. 2015;(October):31–4.
35. Meland T, Carrera-Justiz S. A Review: Emergency Management of Dogs With Suspected Epileptic Seizures. *Top Companion Anim Med* [Internet]. 2018;33(1):17–20. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2018.03.004>
36. Tan TCH, de Boer BW, Mitchell A, Delriviere L, Adams LA, Jeffrey GP, et al. Levetiracetam As a Possible Cause of Fulminant Liver Failure. *Neurology*. 2008;71(9):685–6.
37. Baird-Heinz HE, Van Schoick AL, Pelsor FR, Ranivand L, Hungerford LL. A systematic review of the safety of potassium bromide in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2012;240(6):705–15.
38. Ryan M, Baumann RJ. Use and monitoring of bromides in epilepsy treatment. Vol. 21, *Pediatric Neurology*. 1999. p. 523–8.
39. Braeuning A. Liver cell proliferation and tumor promotion by phenobarbital: relevance for humans? *Arch Toxicol*. 2014;88(10):1771–2.
40. Vinken M, Brussel VU. Connexin-based signaling and drug-induced hepatotoxicity. *J Clin Transl Res*. 2017;3(Suppl 1):189–98.
41. Haznedar P, Doğan Ö, Albayrak P, Öz Tunçer G, Teber S, Deda G, et al. Effects of levetiracetam and valproic acid treatment on liver function tests, plasma free carnitine and lipid peroxidation in childhood epilepsies. *Epilepsy Res* [Internet]. 2019;153:7–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.03.009>