



Facultad de Veterinaria

Trabajo de
Fin de Grado

Manejo no farmacológico de la epilepsia idiopática: estrategias empleadas en medicina humana y veterinaria.

Iván Gómez Álvarez

Grado en Veterinaria

Año 2021

Modalidad del Trabajo: Revisión Bibliográfica

Licencia

Excepto donde se haga constar explícitamente, esta obra pertenece a Iván Gómez Álvarez y está bajo una licencia de “Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional”.



1. Resumen

La epilepsia idiopática es la patología neurológica más frecuente en el perro. Aproximadamente un 30% de estos pacientes padecen una epilepsia refractaria, es decir, no se logran controlar mediante el tratamiento farmacológico convencional. Esto hace que, en los últimos años, la investigación en epilepsia se esté centrando en la búsqueda de estrategias de manejo no farmacológico. Todas ellas se empezaron a investigar a partir de la medicina humana, en la que el porcentaje de pacientes farmacorresistentes ronda también el 30%. Por lo tanto, analizar las alternativas empleadas en humanos puede dar una idea de cuáles serán las opciones terapéuticas para nuestros pacientes en un futuro. Las principales medidas no farmacológicas estudiadas en la especie humana son: la dieta (dieta cetogénica y sus modificaciones), la neuromodulación (estimulación nerviosa vagal, estimulación cerebral profunda, estimulación magnética transcraneal y terapia de neuroestimulación responsiva), la cirugía, la terapia con cannabidiol, la musicoterapia, el enfriamiento focal y la terapia de “neurofeedback”. Este trabajo de revisión recoge el mecanismo de acción, procedimiento, eficacia y efectos adversos de las diversas alternativas investigadas en medicina humana y, posteriormente, se analizan los principales estudios para la población canina en cada una de las diferentes estrategias. La dieta con triglicéridos de cadena media, la estimulación nerviosa vagal, la estimulación magnética transcraneal y la terapia con cannabidiol cuentan con estudios en perros que demuestran su eficacia. Finalmente, ya que no existen unas guías que aborden el tratamiento de los perros farmacorresistentes, se proponen en primer lugar, tomando como referencia los niveles de evidencia científica de los artículos, la dieta con triglicéridos de cadena media y la terapia con cannabidiol, seguidas de la estimulación magnética transcraneal y la estimulación nerviosa vagal. Mientras que, la musicoterapia, se considera una opción que podría llegar a utilizarse tras los estudios respectivos que confirmen su eficacia.

Palabras clave: epilepsia idiopática, epilepsia refractaria, perro, dieta, neuromodulación, cirugía, cannabidiol, musicoterapia, enfriamiento focal, neurofeedback

Resumo

A epilepsia idiopática é a patoloxía neurolóxica máis frecuente no can. Aproximadamente un 30% destes pacientes padecen unha epilepsia refractaria, é dicir, non se logran controlar mediante o tratamento farmacolóxico convencional. Isto fai que, nos últimos anos, a investigación en epilepsia estea a centrarse na procura de estratexias de manexo non farmacolóxico. Todas elas empezáronse a investigar a partir da medicina humana, na que a porcentaxe de pacientes farmacorresistentes rolda tamén o 30%. Por tanto, analizar as alternativas empregadas en humanos pode dar unha idea de cales serán as opcións terapéuticas para os nosos pacientes nun futuro. As principais medidas non farmacolóxicas estudadas na especie humana son: a dieta (dieta cetoxénica e as súas modificacións), a neuromodulación (estimulación nerviosa vagal, estimulación cerebral profunda, estimulación magnética transcranial e terapia de neuroestimulación responsiva), a cirurxía, a terapia con cannabidiol, a musicoterapia, o arrefriado focal e a terapia de “neurofeedback”. Este traballo de revisión recolle o mecanismo de acción, procedemento, eficacia e efectos adversos das diversas alternativas investigadas en medicina humana e, posteriormente, analízanse os principais estudos para a poboación canina en cada unha das diferentes estratexias. A dieta con triglicéridos de cadea media, a estimulación nerviosa vagal, a estimulación magnética transcranial e a terapia con cannabidiol contan con estudos en cans que demostran a súa eficacia. Finalmente, xa que non existen unhas guías que aborden o tratamento dos cans farmacorresistentes, propóñense en primeiro lugar, tomando como referencia os niveis de evidencia científica dos artigos, a dieta con triglicéridos de cadea media e a terapia con cannabidiol, seguidas da estimulación magnética transcranial e a estimulación nerviosa vagal. Mentres que, a musicoterapia, considérase unha opción que podería chegar a empregarse tras os estudos respectivos que confirmen a súa eficacia.

Palabras chave: epilepsia idiopática, epilepsia refractaria, can, dieta, neuromodulación, cirurxía, cannabidiol, musicoterapia, arrefriado focal, neurofeedback

Abstract

Idiopathic epilepsy is the most common neurological disease in dogs. Approximately 30% of these patients suffer from refractory epilepsy, that is, they cannot be controlled by conventional pharmacological treatment. As a result, in recent years, epilepsy research has focused on the search for non-pharmacological management strategies. All of them started to be investigated on the basis of human medicine, where the percentage of drug-resistant patients is also around 30%. Therefore, analysing the alternatives used in humans can give an idea of what the therapeutic options will be available for our patients in the future. The main non-pharmacological measures studied in humans are: diet (ketogenic diet and its modifications), neuromodulation (vagal nerve stimulation, deep brain stimulation, transcranial magnetic stimulation and responsive neurostimulation therapy), surgery, cannabidiol therapy, music therapy, focal cooling and neurofeedback therapy. This review paper outlines the mechanism of action, procedure, efficacy and adverse effects of the various alternatives investigated in human medicine and then discusses the main studies for the canine population in each of the different strategies. The medium-chain triglyceride diet, vagal nerve stimulation, transcranial magnetic stimulation and cannabidiol therapy have studies in dogs that demonstrate their efficacy. Finally, as there are no guidelines on the treatment of drug-resistant dogs, medium-chain triglyceride diet and cannabidiol therapy are proposed first, based on the levels of scientific evidence in the articles, followed by transcranial magnetic stimulation and vagal nerve stimulation. Music therapy, on the other hand, is considered as an option that could be used after studies confirm its efficacy.

Keywords: idiopathic epilepsy, refractory epilepsy, dog, diet, neuromodulation, surgery, cannabidiol, music therapy, focal cooling, neurofeedback

2. Índice

1. Resumen	3
2. Índice	6
3. Abreviaturas	7
4. Introducción	8
5. Objetivos	9
6. Material y métodos	10
7. Exposición del tema	11
7.1 Terapias metabólicas.....	14
7.1.1 Dieta cetogénica y sus modificaciones.....	14
7.1.1.1 Terapia dietética en la especie canina.....	18
7.2 Terapias de neuromodulación.....	22
7.2.1 Estimulación nerviosa vagal.....	22
7.2.1.1 Estimulación nerviosa vagal en la especie canina.....	24
7.2.2 Estimulación cerebral profunda.....	26
7.2.2.1 Estimulación cerebral profunda en la especie canina.....	27
7.2.3 Estimulación magnética transcraneal.....	28
7.2.3.1 Estimulación magnética transcraneal en la especie canina.....	29
7.2.4 Terapia de neuroestimulación responsiva.....	31
7.2.4.1 Terapia de neuroestimulación responsiva en la especie canina.....	31
7.3 Cirugía.....	32
7.3.1 Cirugía en la especie canina.....	33
7.4 Otras técnicas.....	34
7.4.1 Terapia con cannabidiol.....	34
7.4.1.1 Terapia con cannabidiol en la especie canina.....	36
7.4.2 Musicoterapia.....	37
7.4.2.1 Musicoterapia en la especie canina.....	38
7.4.3 Enfriamiento focal.....	38
7.4.3.1 Enfriamiento focal en la especie canina.....	39
7.4.4 Terapia de “neurofeedback”.....	39
7.4.4.1 Terapia de “neurofeedback” en la especie canina.....	40
8. Conclusiones	41
9. Bibliografía	42

3. Abreviaturas

EI: Epilepsia Idiopática

FAE: Fármacos Antiepilépticos

MCT: Monocarboxilatos

TCM: Triglicéridos de Cadena Media

ENV: Estimulación Nerviosa Vagal

ECP: Estimulación Cerebral Profunda

TAC: Tomografía Axial Computerizada

RM: Resonancia Magnética

EEG: Electroencefalograma

EMT: Estimulación Magnética Transcraneal

NR: Neuroestimulación Responsiva

PET: Tomografía por Emisión de Positrones

SPECT: Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único

MEG: Magnetoencefalografía

THC: Tetrahidrocannabinol

CBD: Cannabidiol

RMS: Ritmo Sensoriomotor

PCL: Potenciales Corticales Lentos

4. Introducción

La epilepsia es una enfermedad del cerebro, producida por un desequilibrio en la actividad eléctrica de las neuronas, con una predisposición duradera a generar ataques epilépticos. Un ataque o crisis epiléptica se define como la manifestación clínica de actividad excesiva, sincrónica y, generalmente, autolimitante de las neuronas cerebrales (Berendt et al., 2015). En la práctica, se considera que un perro sufre epilepsia cuando padece al menos dos ataques no provocados con más 24 horas de diferencia (Berendt et al., 2015).

Según el informe del consenso internacional elaborado por Berendt et al. (2015), se pueden establecer dos tipos de epilepsia: estructural e idiopática (EI). La primera tiene su origen en alguna patología intracraneal como enfermedades vasculares, inflamatorias, infecciosas, traumáticas, degenerativas, neoplásicas o anomalías congénitas. Sin embargo, este trabajo se centrará en la segunda de ellas, que es la más frecuente en el perro.

En un estudio epidemiológico reciente (Erlen et al., 2020), se informó de una prevalencia de la epilepsia de un 0,82% del total de pacientes caninos, correspondiéndose un 0,62-0,75% a la EI. Además, de los cerca de 3000 perros estudiados con ataques epilépticos, un 20,5% se clasificaron como EI.

Estos datos ponen de manifiesto la importancia de la EI dentro de la población canina. Al tratarse de una patología sin una etiología definida, la terapia consiste en el tratamiento sintomático mediante el uso de diversos fármacos antiepilépticos (FAE) (fenobarbital, imepitoína, bromuro de potasio, levetiracetam, etc.) para intentar reducir el número de ataques. Así, en medicina veterinaria, el objetivo terapéutico consiste en alargar el período entre ataques al menos un 50%. Asimismo, al no disponer de un tratamiento curativo, la administración de FAE suele ser de por vida, puesto que la tasa de remisión espontánea ronda el 10% (Bhatti et al., 2015).

La tasa de éxito mediante la terapia convencional se encuentra en 37,2, 10,7 y 6,1 por ciento para FAE de primera, segunda y tercera línea, respectivamente (Packer et al., 2015). La situación no es muy diferente en medicina humana, donde la eficacia del tratamiento ronda el 47, 13 y 4 por ciento, según la generación del FAE empleado (Packer et al., 2015). De igual forma, tanto en medicina humana como veterinaria, se estima que alrededor de un 30% de los pacientes con EI tienen epilepsia refractaria, es decir, no se logra un control satisfactorio de los ataques mediante un tratamiento farmacológico convencional (Muñana, 2013).

Así pues, resulta imprescindible el manejo adecuado de este grupo de la población humana y canina que padece una enfermedad crónica, como es la epilepsia, para intentar

mantener su calidad de vida. A mayores de la dificultad del control de los ataques, los efectos secundarios relacionados con los FAE, como ataxia, polifagia, poliuria, polidipsia, sedación e incontinencia en perros, así como reacciones adversas conductuales, sedantes, cognitivas o psiquiátricas en humanos, también contribuyen a la reducción de la calidad de vida del paciente (Podell et al., 2016). La pérdida de calidad de vida hace que los perros con epilepsia tengan un mayor riesgo de muerte prematura como resultado de la eutanasia, y no como consecuencia de la propia patología (Podell et al., 2016).

Por lo tanto, debido tanto al alto porcentaje de pacientes farmacorresistentes, como a los efectos adversos que presenta la terapia convencional, es necesario conocer y valorar las alternativas no farmacológicas para el tratamiento de los perros con EI. En la actualidad, no se han establecido todavía unas guías para el manejo de la población canina con epilepsia refractaria. Dado que la mayoría de estas estrategias se empezaron a investigar en medicina humana, es importante analizar cuáles son las nuevas medidas que se están empleando en esta especie y que podrían potencialmente ser utilizadas en el futuro en medicina veterinaria.

5. Objetivos

Teniendo en cuenta que un tercio de los perros epilépticos no va a responder a la terapia farmacológica convencional y el potencial efecto negativo de la misma sobre la calidad de vida de los pacientes, en el presente trabajo nos planteamos los siguientes objetivos:

- Analizar las diferentes medidas no farmacológicas disponibles para el manejo de la epilepsia idiopática refractaria y la reducción de efectos secundarios de la terapia tradicional en medicina humana y veterinaria.
- Elaborar una guía de empleo de las distintas alternativas no farmacológicas en la especie canina basada en la evidencia científica de los diversos estudios publicados hasta el momento.
- Evaluar las estrategias empleadas en medicina humana, con especial atención a aquellas que en un futuro podrían ser trasladadas a su uso en veterinaria.

6. Material y métodos

Las bases de datos utilizadas en la búsqueda de la bibliografía para el presente trabajo fueron: PubMed, Web of Science, Scopus y Google Scholar.

En un primer paso, se emplearon las palabras clave “idiopathic epilepsy dog” o “epilepsy dog”, obteniendo unos 250 resultados y, de ellos, se seleccionaron los artículos de revisión, consensos de grupos de especialistas y los que aportaban datos sobre las definiciones y prevalencia de la enfermedad. De los resultados de esta búsqueda utilizamos 8 artículos.

Posteriormente, para obtener información sobre el manejo no farmacológico de la epilepsia idiopática en el perro, las palabras clave utilizadas consistían en el nombre de la alternativa terapéutica seguido de la palabra “dog”. Algunos de los ejemplos de búsqueda serían:

“Diet idiopathic epilepsy dog”, “Vagal nerve stimulation epilepsy dog”, “Transcranial magnetic stimulation idiopathic epilepsy dog”, “Deep brain stimulation epilepsy dog” o “Cannabidiol epilepsy dog”.

Dentro de todos los artículos encontrados, unos 100, se seleccionaron los que abordaban de forma concreta en el resumen cada una de las distintas opciones de tratamiento no farmacológico. De esta búsqueda, se desearon 70 artículos.

En el caso de los artículos de manejo no farmacológico en personas, la búsqueda se restringió a los últimos 10 años, utilizando solo los artículos de revisión. Con las palabras claves “Non pharmacological treatment epilepsy” se encontraron 686 resultados y, de ellos, cumplían los criterios mencionados anteriormente 9 artículos.

Finalmente, para elaborar una guía de empleo de las distintas alternativas no farmacológicas en la especie canina, se utilizaron los criterios con 4 niveles de recomendación basados en el mérito científico y el consenso de paneles de expertos en epilepsia canina, empleados por Podell et al. (2016).

El nivel I incluye ensayos clínicos aleatorios, ciegos y una eficacia del fármaco $\geq 50\%$ durante al menos 6 meses, mientras que el Ib, ensayos clínicos aleatorios, ciegos y una eficacia del fármaco $\geq 50\%$ durante menos de 6 meses. El nivel II está formado por ensayos clínicos no ciegos y aleatorios, o no ciegos y no aleatorios, con un tamaño de cohorte de 15 o más y/o una eficacia del fármaco $\geq 50\%$ durante más de 12 semanas. Por su parte, el nivel III consta de ensayos clínicos no ciegos y no aleatorios, con un tamaño de cohorte de menos de 15 y/o una eficacia del fármaco $\geq 50\%$ durante más de 12 semanas. Por último, el nivel IV incluye solo la opinión de expertos sin documentación de estudios de cohorte (Podell et al., 2016).

7. Exposición del tema

En el tratamiento convencional de la EI, uno de los puntos clave es la elección del FAE más adecuado en cada caso. Con tal fin, se valoran factores dependientes del fármaco (seguridad, tolerabilidad, interacciones, frecuencia de administración y efectos adversos), del perro (patologías concomitantes, tipo, frecuencia y etiología de los ataques) y de los propietarios (circunstancias económicas y estilo de vida) (Bhatti et al., 2015).

En primer lugar, se recomienda iniciar el tratamiento con un solo FAE y, según la respuesta obtenida, cambiar su dosis o añadir otros fármacos. La decisión de agregar un FAE de segunda o tercera línea se basa en la frecuencia de las crisis, la gravedad y la calidad de vida del paciente (Podell et al., 2016).

Tanto Charalambous et al. (2014), como Podell et al. (2016), establecieron un orden jerárquico, tal y como se aprecia en la [Figura 1](#), con las recomendaciones de utilización de los FAE. El fenobarbital y la imepitoína, en monoterapia, se consideran de primera línea en el tratamiento de la EI, seguidos del bromuro de potasio, en monoterapia y adjunto, y otros empleados como FAE adjuntos, como el levetiracetam o la zonisamida.

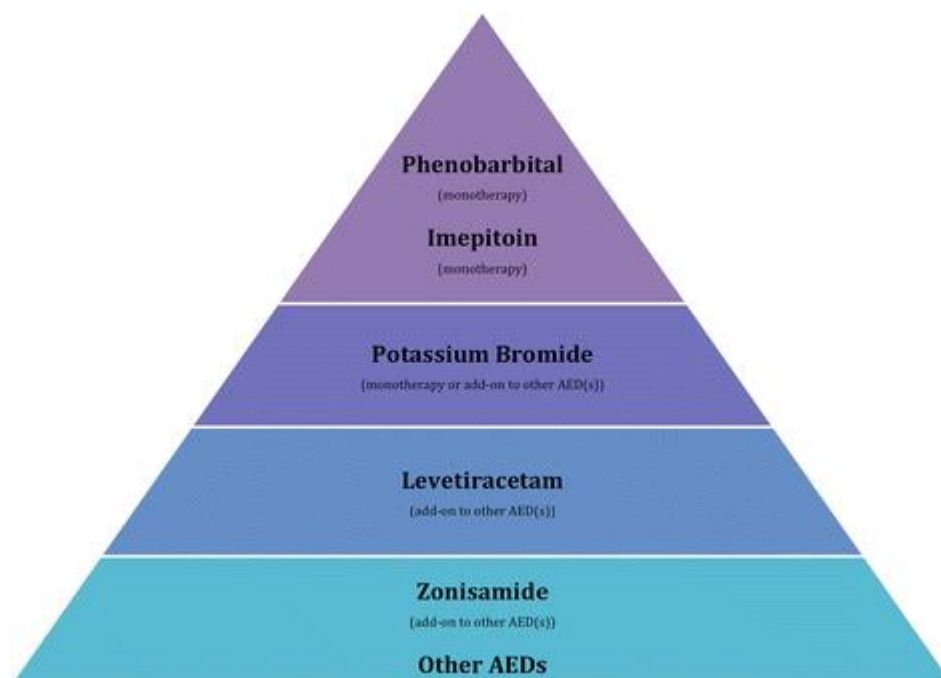


Figura 1. Pirámide de jerarquía que describe la recomendación de los FAE basada en la evaluación de su eficacia y calidad de la evidencia. Charalambous, M., Brodbelt, D. y Volk, H. A. (2014). *Treatment in canine epilepsy - A systematic review*. [Figura]. Recuperado de: <https://doi.org/10.1186/s12917-014-0257-9>

Anteriormente, hicimos referencia a las diferentes tasas de éxito generales con los FAE de primera (37,2%), segunda (10,7%) y tercera (6,1%) línea. A pesar de ello, la tasa de éxito varía según el FAE empleado y según las distintas condiciones de los estudios realizados (Packer et al., 2015).

Con el fenobarbital se reportó una reducción de más del 50% de las crisis en el 82% de los 311 perros estudiados. Además, se informó de que parece ser eficaz en el 60-93% de los perros (Podell et al., 2016). Comparándolo con el otro FAE de primera línea, la imepitoína, se observó que durante 20 semanas de tratamiento, ambos redujeron la frecuencia de los ataques de 2,4 a 1,1 al mes, y alrededor del 50% no presentó ninguna crisis generalizada (Bhatti et al., 2015). Tipold et al. (2015) señalaron que el porcentaje de pacientes con una reducción superior al 50% en la frecuencia de los ataques no era significativamente diferente entre el fenobarbital y la imepitoína (83 y 75%, respectivamente). Sin embargo, Stabile et al. (2019) obtuvieron una mayor respuesta con la monoterapia de fenobarbital, con respecto a la de imepitoína. En cuanto al bromuro de potasio, la tasa de éxito osciló entre el 50 y 70%, por lo que resultó inferior a los dos anteriores (Charalambous et al., 2014).

Ante la falta de una completa eficacia de los FAE en monoterapia, surgen combinaciones entre ellos para tratar a los pacientes refractarios. La información disponible sobre los resultados de la terapia combinada es más limitada. Así, se ha reportado que la administración conjunta de bromuro y fenobarbital disminuyó el número y la gravedad de los ataques, con un estado libre de crisis que varió del 21% al 72% de todos los perros tratados (Podell et al., 2016). Otra alternativa sería la combinación de fenobarbital como principal FAE adjunto a la imepitoína, aunque se necesita más investigación (Bhatti et al., 2015). Royaux et al. (2017) probaron el fenobarbital y bromuro de potasio como terapia adjunta en pacientes resistentes a la imepitoína, obteniendo una tasa de respuesta del 79 y 69%, respectivamente.

Con todos los datos expuestos, se puede evidenciar que una gran parte de los pacientes (alrededor de un 30%, como se mencionó previamente) tratados con los FAE no van a mostrar una reducción significativa en el número de ataques. Kwan et al. (2010), en un grupo de trabajo formado por la Liga Internacional contra la Epilepsia, propusieron una definición para la farmacorresistencia en humanos: “la epilepsia farmacorresistente se define como el fracaso de ensayos adecuados de dos esquemas de fármacos antiepilépticos tolerados, elegidos y utilizados apropiadamente (ya sea como monoterapia o en combinación) para lograr una ausencia sostenida de los ataques”.

Aunque una definición similar no ha sido establecida en medicina veterinaria, se acepta generalmente que un animal que continúa teniendo crisis, frecuentes o graves, o efectos secundarios intolerables a pesar del FAE apropiado, se considera refractario al tratamiento

(Muñana, 2013). Los criterios clínicamente útiles para identificar a un perro farmacorresistente son: la falta de respuesta a dos FAE, al menos una crisis por mes y que haya padecido ataques durante al menos un año (Thomas, 2010).

No se sabe con claridad la causa concreta que lleva a la farmacorresistencia, no obstante, dos de las hipótesis que cuentan con mayor respaldo son (Sharma et al., 2015):

- Teoría del transportador (Figura 2): la sobreexpresión de proteínas transportadoras (como la bomba de la glicoproteína-p, que restringe la entrada de moléculas lipofílicas en el encéfalo) reduce la concentración de los fármacos en el lugar de acción.

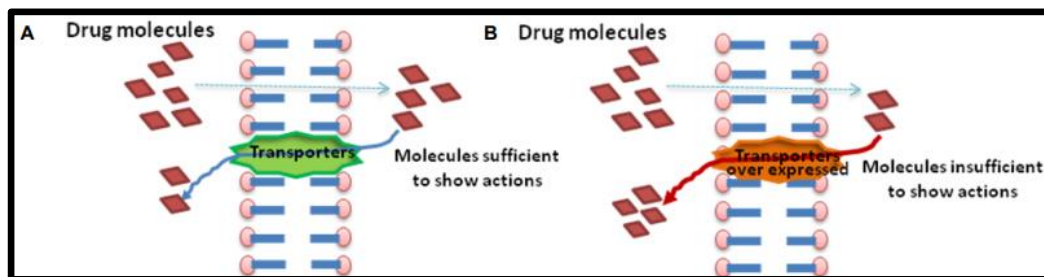


Figura 2. Teoría del transportador: A-transportadores normales y B-transportadores sobreexpresados. Sharma, A. K., Rani, E., Waheed, A. y Rajput, S. K. (2015). *Pharmacoresistant Epilepsy: A Current Update on Non-Conventional Pharmacological and Non-Pharmacological Interventions*. [Figura]. Recuperado de: <https://doi.org/10.14581/jer.15001>

- Teoría del receptor/diana (Figura 3): la proteína diana se encuentra modificada, por lo que los fármacos son menos eficaces.

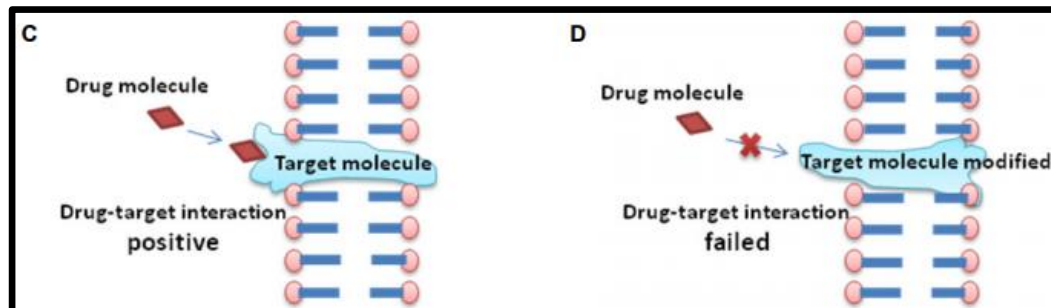


Figura 3. Teoría del receptor/diana: C-proteína diana normal y D-proteína diana modificada. Sharma, A. K., Rani, E., Waheed, A. y Rajput, S. K. (2015). *Pharmacoresistant Epilepsy: A Current Update on Non-Conventional Pharmacological and Non-Pharmacological Interventions*. [Figura]. Recuperado de: <https://doi.org/10.14581/jer.15001>

Como consecuencia de la farmacorresistencia, se han desarrollado distintas opciones de manejo no farmacológico. Los estudios de estas terapias están mucho más avanzados en medicina humana, aunque en la actualidad están cobrando mayor importancia en medicina veterinaria como posibles futuras alternativas (Alqahtani et al., 2020).

Las distintas medidas de manejo no farmacológico las podemos organizar en los siguientes grupos (Alqahtani et al., 2020; Sondhi y Sharma, 2020):

- Terapias metabólicas
 - Dieta cetogénica
 - Dieta anaplerótica/triglicéridos de cadena media
 - Dieta modificada de Atkins
 - Dieta de bajo índice glucémico
 - Suplementación con ácidos grasos

- Terapias de neuromodulación
 - Estimulación nerviosa vagal
 - Estimulación cerebral profunda
 - Estimulación magnética transcraneal
 - Terapia de neuroestimulación responsiva

- Cirugía

- Otras técnicas
 - Terapia con cannabidiol
 - Musicoterapia
 - Enfriamiento focal
 - Terapia de “biofeedback”

7.1 Terapias metabólicas

7.1.1 Dieta cetogénica y sus modificaciones

➔ Mecanismo de acción:

El mecanismo de acción de una dieta cetogénica a nivel cerebral, comparado con el de una dieta normal, se expone de forma esquemática en la [Figura 4](#). El principal sustrato energético utilizado por el cerebro en una dieta habitual es la glucosa. Esta, se convierte en piruvato y, posteriormente, en Acetil-CoA, para entrar en el ciclo de Krebs (también conocido como ciclo del ácido cítrico) y dar a lugar a ATP (Alqahtani et al., 2020).

Sin embargo, cuando el nivel de ácidos grasos es alto, estos van a transformarse en cuerpos cetónicos, que pueden actuar como fuente de energía alternativa atravesando la barrera hematoencefálica a través de los transportadores de monocarboxilatos (MCT). Una vez atravesada la barrera, siguen la misma ruta que la glucosa, se convierten en Acetil-CoA, que entra en el ciclo de Krebs y se genera ATP (Alqahtani et al., 2020).

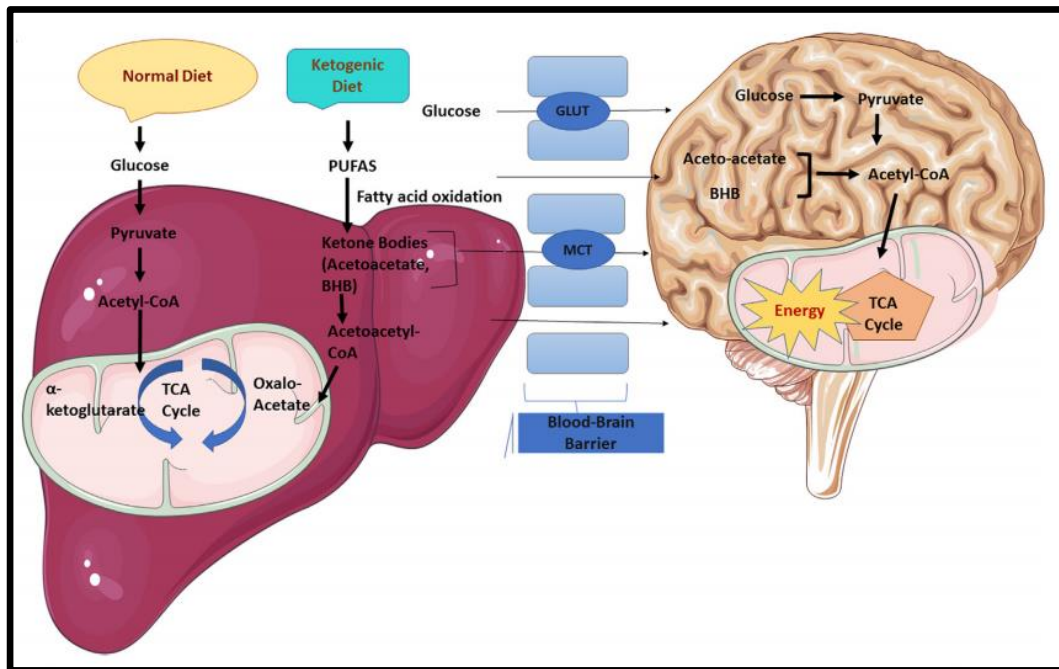


Figura 4. Mecanismo de acción de una dieta cetogénica. Alqahtani, F., Imran, I., Pervaiz, H., Ashraf, W., Perveen, N., Rasool, M. F., Alasmari, A. F., Alharbi, M., Samad, N., Alqarni, S. A., Al-Rejaie, S. S. y Alanazi, M. M. (2020). *Non-pharmacological Interventions for Intractable Epilepsy*. [Figura]. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.06.016>

Por lo tanto, la dieta cetogénica conduce a un aumento en el nivel de ácidos grasos y disminuye el proceso de glucólisis en el cerebro. La alteración de estas vías bioquímicas resulta en varios posibles efectos antiepilépticos, resumidos en la [Figura 5](#) (Alqahtani et al., 2020):

- Aumentar la síntesis de GABA (neurotransmisor que inhibe o reduce la actividad neuronal).
- Llevar a cabo una síntesis mejorada de ATP, aumentando la producción de adenosina (posee propiedades antiepilépticas).
- Aumentar la biogénesis mitocondrial, lo cual causa una disminución de la producción de especies reactivas de oxígeno.
- Incrementar la formación de ácidos grasos poliinsaturados, puesto que en algunos se ha demostrado cierta actividad antiepiléptica.
- Aumentar la apertura de canales de potasio, que da lugar a una reducción en la excitabilidad neuronal.

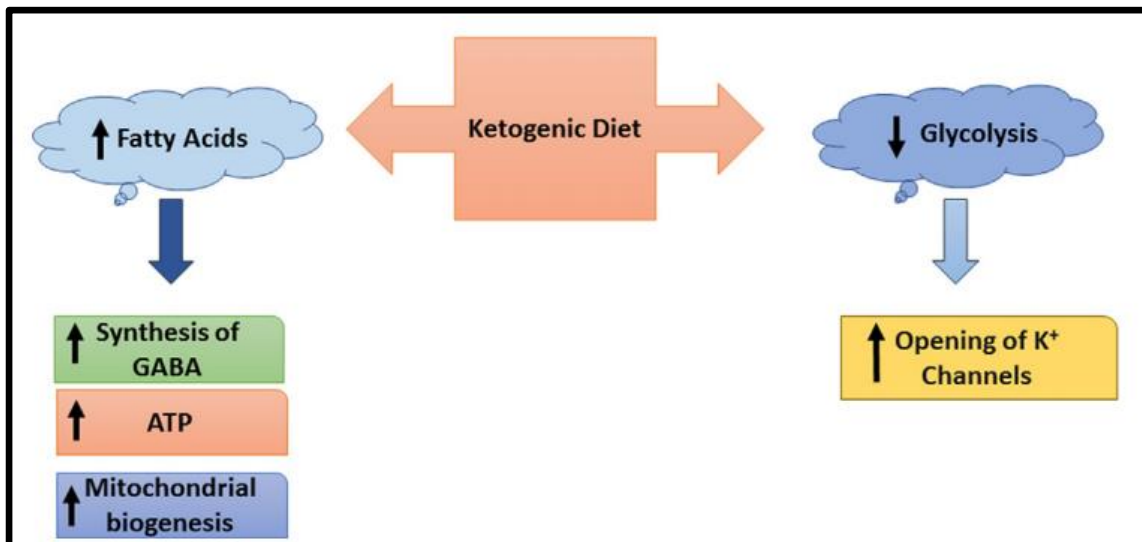


Figura 5. Efectos antiépilépticos de la dieta cetogénica. Alqahtani, F., Imran, I., Pervaiz, H., Ashraf, W., Perveen, N., Rasool, M. F., Alasmari, A. F., Alharbi, M., Samad, N., Alqarni, S. A., Al-Rejaie, S. S. y Alanazi, M. M. (2020). *Non-pharmacological Interventions for Intractable Epilepsy*. [Figura]. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.06.016>

➔ Procedimiento y tipos de dietas:

La **dieta cetogénica clásica** consiste en una alta proporción de grasa (triglicéridos de cadena larga), bajo contenido de hidratos de carbono y una adecuada cantidad de proteínas. Las proporciones más comúnmente empleadas son 4:1 o 3:1 de grasa con respecto a proteínas y carbohidratos. Este tipo de combinaciones parece ser más eficaz en niños que en adultos, puesto que el cerebro pediátrico extrae y utiliza cuerpos cetónicos de la sangre de forma más eficaz, debido a sus altos niveles de enzimas metabolizadoras de cetonas y transportadores MCT. Generalmente, para iniciar esta terapia es necesaria la hospitalización de los pacientes con el fin de llevar a cabo un control exhaustivo (Sondhi y Sharma, 2020).

A partir de la dieta cetogénica clásica surgieron distintas variantes cuyo objetivo fundamental es aumentar la palatabilidad y la adherencia al régimen alimenticio. Las más destacadas son: dieta modificada de Atkins, dieta de triglicéridos de cadena media (TCM) o anaplerótica, dieta de bajo índice glucémico y suplementación de ácidos grasos (Sondhi y Sharma, 2020).

La **dieta modificada de Atkins** induce cetosis, pero no requiere hospitalización y es menos restrictiva, ya que el 65% de las calorías provienen de la grasa, mientras que en la cetogénica clásica lo hace el 90%. Adicionalmente, se permiten unos 10-20 gramos de carbohidratos al día. Por consiguiente, la proporción de grasa con respecto a proteínas y carbohidratos oscila entre 2:1 y 1:1 (Parakh y Katewa, 2014).

En la **dieta de TCM** (anaplerótica), se añaden simplemente los TCM a la dieta normal y no existe límite en la cantidad de proteína o en el número total de calorías consumidas por día,

aunque se produce un grado equivalente de cetosis. La anaplerosis consiste en el acto de reponer los sustratos del ciclo de Krebs, cuyo déficit causa hiperexcitabilidad. Asimismo, al aumentar estos intermediarios del ciclo del ácido cítrico, se produce un incremento de la neurotransmisión, ya que son precursores de neurotransmisores. Un ejemplo de TCM es la triheptanoína, que al reponer los intermediarios del ciclo, aumenta el nivel de ATP, mantiene el potencial de la membrana neuronal estable y disminuye la tasa de activación neuronal (Sharma et al., 2015).

La **dieta con bajo índice glucémico** consiste en una dieta similar a la cetogénica clásica, pero solo permite 40-60 gramos de carbohidratos por día con un índice glucémico menor de 50. Como principales diferencias con su precursora se encuentran que se inicia de forma ambulatoria y no se asocia con cetosis. En consecuencia, su potencial terapéutico posiblemente esté relacionado con niveles estables de glucosa e insulina, sin fluctuaciones dramáticas (Sondhi y Sharma, 2020).

La última de las variantes de la dieta es la **suplementación con ácidos grasos poliinsaturados**. Se cree que los ácidos grasos poliinsaturados, en especial los omega 3, podrían tener efectos antiepilépticos. Dicha actividad se podría explicar por la modulación de canales iónicos, como los canales de sodio dependientes de voltaje, o por el aumento del umbral epileptiforme, mediante la activación de los receptores activados por proliferación de peroxisomas, o antagonizando la neuroinflamación (Martlé et al., 2014a).

→ Eficacia

La eficacia obtenida en los diversos estudios realizados varía de manera notable. En la dieta cetogénica clásica, se ha informado que del 17,4 al 30% de los pacientes permanecían libres de ataques, y más del 60% presentaban un descenso superior al 50% en la frecuencia de las crisis al final de un año (Parakh y Katewa, 2014). La dieta modificada de Atkins, muestra una eficacia similar. Un estudio, realizado por la fundación de Atkins, ha demostrado que aproximadamente el 65% de los pacientes tenía una reducción del 50% en el número de ataques. Asimismo, otro ensayo similar ha reportado una disminución del 50% de las crisis en el 43% de los pacientes, y un descenso de más del 90% en aproximadamente el 36% de los casos (Alqahtani et al., 2020).

En cuanto a la dieta con TCM, la eficacia se mostró muy similar a las anteriores, si bien resultó más exitosa en el tratamiento del paciente infantil debido a su mayor aceptabilidad (Sharma et al., 2015). En la dieta de bajo índice glucémico, se observó una reducción de más del 50% de los ataques en el 50% y el 54% de la población del estudio a los 3 y 6 meses, respectivamente (Sondhi y Sharma, 2020). Por último, en la suplementación con ácidos grasos

esenciales, algunas investigaciones, in vitro y en animales, sugirieron que los ácidos grasos omega 3 podrían tener un uso potencial en el tratamiento de epilepsia, a pesar de que los estudios clínicos en humanos mostraron resultados contradictorios (Martlé et al., 2014a).

→ Efectos adversos

Los efectos adversos producidos por las terapias dietéticas son comunes, predecibles y no requieren la interrupción de la dieta. Los más frecuentes incluyen síntomas gastrointestinales como diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos y exacerbación del reflujo gastroesofágico. De forma menos habitual, podrían aparecer anomalías metabólicas como hipercolesterolemia, hiperuricemia, hipomagnesemia, hipoalbuminemia, estados de deficiencia de aminoácidos, acidosis metabólica, hipocalcemia y deficiencia de carnitina. Los eventos adversos graves son poco frecuentes e incluyen anomalías cardíacas (miocardiopatías o arritmias), nefrolitiasis y pancreatitis (Sondhi y Sharma, 2020).

7.1.1.1 Terapia dietética en la especie canina

Berk et al. (2018) diseñaron un cuestionario para evaluar cómo y por qué los propietarios de perros con EI utilizan diferentes dietas y suplementos dietéticos. Con 297 respuestas válidas, más de dos tercios de los propietarios (67,7%) cambiaron la dieta de su perro después de haber sido diagnosticado de EI. Casi la mitad (45,8%) informaron haber dado suplementos dietéticos, siendo los más comunes el aceite de coco o el aceite de TCM (71,3%). Las justificaciones aportadas para llevar a cabo dichos cambios en la dieta incluyeron la mejora de la frecuencia de las crisis (88,2%), la disminución de la gravedad de los ataques (61,8%) y la protección frente a posibles efectos secundarios de los FAE (62,5%).

En la actualidad, no está claro si la dieta cetogénica clásica resulta eficaz en el tratamiento de la EI canina. Como los perros tienen una mayor capacidad para la utilización de cuerpos cetónicos, es difícil inducir y mantener niveles clínicamente efectivos de cetosis comparables a los de la medicina humana. En consecuencia, la variante más estudiada y utilizada en medicina veterinaria es la **dieta con TCM**. Los TCM se consideran más cetogénicos en perros, debido al transporte posterior sin respuesta pancreática y, principalmente, a su metabolización en cuerpos cetónicos en el hígado. Sin embargo, el efecto antiepiléptico no parece estar relacionado con el grado de cetosis inducido, puesto que no se ha demostrado una relación entre la frecuencia de los ataques y las cetonas séricas (Berk et al., 2019).

El mecanismo por el cual una dieta enriquecida con TCM proporciona eficacia clínica sigue sin estar claro, pero es probable que tenga un origen multifactorial, de modo que los TCM

y/o sus metabolitos mejoran algunas de las múltiples disfunciones metabólicas que parecen ser la raíz de la enfermedad. Los TCM, a diferencia de los triglicéridos de cadena larga, son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica y pueden oxidarse directamente en el cerebro. Además, se ha demostrado que una dieta con TCM aumenta la función mitocondrial y la síntesis metabólica de ácidos grasos poliinsaturados, así como su absorción en el tejido cerebral canino (Molina et al., 2020).

Los TCM más comunmente empleados son los octanoicos (C8, caprílico) y decanoicos (C10, cáprico). El ácido decanoico actúa como un antagonista no competitivo del receptor AMPA (al que de forma fisiológica se une el glutamato, un neurotransmisor excitador), produciendo una inhibición de la neurotransmisión excitadora y, por consiguiente, ejerciendo un efecto antiepiléptico directo. Además, el C10 por sí solo, podría modular la proliferación mitocondrial (Berk et al., 2019).

Por su parte, el ácido octanoico de forma individual, no reveló efectos antiepilépticos en estudios *in vitro*, pero mejoró las propiedades antiepilépticas en ratones cuando se coadministraba por vía oral con el ácido decanoico. La investigación en curso, centrada en modelos *in vitro* y en roedores, también destacó la importancia de los TCM con ramificaciones específicas en el control de las crisis (Berk et al., 2019).

Además de los efectos antiepilépticos, algunos autores como Packer et al. (2016), defienden que los perros con EI pueden exhibir comportamientos que se asemejan a los síntomas del trastorno por déficit de atención e hiperactividad observado en humanos, y que una dieta con TCM puede mejorar algunos de estos comportamientos (excitabilidad, persecución o capacidad de entrenamiento).

Los estudios ([Tabla 1](#)) más actuales que evaluaron la eficacia de las dietas con TCM como posible alternativa para el tratamiento de la EI en la población canina, fueron los de Law et al. (2015), Berk et al. (2020) y Molina et al. (2020).

Law et al. (2015) diseñaron un ensayo dietético prospectivo, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, durante 6 meses, para comparar una dieta de TCM con una dieta placebo en perros con EI tratados con FAE. Los perros fueron alimentados con la dieta de TCM o placebo durante 3 meses, seguido de un cambio respectivo de dieta durante 3 meses más. La única diferencia entre ambas fue que la dieta con TCM contenía un 5,5% de TCM (lo cual representaba aproximadamente un 10% de las calorías totales de la fórmula), mientras que la dieta placebo, un 0%, por lo que se utilizó manteca de cerdo como sustituto de la grasa para garantizar que las fórmulas fuesen isoenergéticas.

El estudio (Law et al., 2015), completado por 21 perros, demostró que la frecuencia de los ataques fue significativamente menor cuando los perros habían sido alimentados con la dieta

con TCM. Tres perros lograron la ausencia total de crisis, 7 mostraron una reducción mayor o igual al 50%, 5 presentaron una disminución menor del 50% y 6 no obtuvieron respuesta.

El consumo de la dieta con TCM también resultó en una elevación significativa de las concentraciones de β -hidroxibutirato en sangre, en comparación con la dieta placebo, aunque dicho aumento no se correlacionaba con el efecto antiepiléptico. De la misma manera, no hubo cambios significativos en las concentraciones séricas de glucosa, fenobarbital, bromuro de potasio y en el peso de los animales (Law et al., 2015). En este sentido, Law et al. (2018) investigaron las alteraciones metabólicas asociadas al consumo de una dieta con TCM en perros con EI, y se identificaron dieciséis metabolitos lipídicos alterados.

Por su parte, Berk et al. (2020), incluyeron 28 perros diagnosticados de EI, con 3 o más ataques en los últimos 3 meses, tratados con al menos 1 FAE y refractarios a, al menos, 1 de los FAE empleados. El estudio, llevado a cabo durante 6 meses, fue multicéntrico, prospectivo, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo. Se comparó un suplemento dietético de TCM (aceite de palma y colza que contenía 50-65% de ácido octanoico y 30-50% de ácido decanoico, añadidos a una dieta base distinta en cada paciente) con un control (aceite de oliva virgen extra incoloro). La cantidad de aceite administrada fue de 7.03 ± 2.68 mL en el caso de la dieta con TCM, o 7.01 ± 2.69 mL en el placebo, dividido en 2 tomas al día. El 9% de la energía provenía de los TCM o del aceite control durante 3 meses, seguido del aceite control o de los TCM durante otros 3 meses, respectivamente. La dieta y el tratamiento farmacológico permanecieron constantes durante el período de estudio.

Los resultados obtenidos por Berk et al. (2020) fueron que 2 perros resultaron libres de crisis, 3 mostraron una reducción mayor o igual al 50%, 12 presentaron una disminución menor del 50%, y 11 no obtuvieron cambios en la frecuencia. En comparación, en el grupo placebo ninguno de los perros estuvo libre de ataques o tuvo una reducción general de más del 50% e, incluso, 17 perros (61%) sufrieron un incremento en la frecuencia de las crisis.

Al contrario de los resultados obtenidos por Law et al. (2015), Berk et al. (2020) evidenciaron una reducción significativa en las concentraciones séricas de fenobarbital y en la actividad de la fosfatasa alcalina durante el consumo del suplemento de TCM. No obstante, las concentraciones séricas de bromuro de potasio y el peso no variaron y, al igual que en el estudio de Law et al. (2015), se produjo un aumento de los niveles de β -hidroxibutirato que, de la misma manera, no se correlacionó con la disminución de las crisis.

Al finalizar el periodo de estudio, no se observó ningún tipo de efecto adverso asociado al aceite con TCM e, incluso, se observó una mejoría de los eventos adversos (como sedación y ataxia) producidos por los FAE (Berk et al., 2020). Esto podría explicarse, al menos en parte, por la reducción observada en las concentraciones séricas de fenobarbital.

La investigación de las consecuencias de las dietas con TCM está cobrando mayor importancia en los últimos años, como lo demuestra el estudio de Pilla et al. (2020), que evidenció un aumento significativo en la riqueza de especies de las comunidades bacterianas que se encuentran en las heces de los animales alimentados con este tipo de dietas. En este sentido, el conocimiento de la respuesta intestinal canina global al consumo de TCM mejorará la comprensión de los posibles mecanismos que confieren efectos antiepilépticos.

En el tercer estudio, Molina et al. (2020) testaron, en 21 perros diagnosticados con EI, una dieta disponible comercialmente, enriquecida con aceite de TCM al 6,5%, puesto que consideraron que una concentración superior suponía una reducción importante de la palatabilidad. La frecuencia media global de crisis por mes, promediada durante 84 días, disminuyó significativamente en un 32%, en comparación con la registrada durante el mes inmediatamente anterior al inicio del ensayo. Además, la calidad de vida se informó de muy buena a excelente en 20 de los 21 perros antes de comenzar la dieta, y esto se mantuvo sin alteraciones.

En conclusión, los datos obtenidos en las tres investigaciones anteriores demostraron las propiedades antiepilépticas de las dietas con TCM, estableciéndolas como una opción terapéutica para el tratamiento de la EI. De forma anecdótica, Masino et al. (2019) describieron 2 casos (nivel III de diseño del estudio) en los cuales se emplearon dietas caseras para intentar controlar los ataques epilépticos. La dieta del primer perro incluía cordero, calabaza enlatada, aceite de coco y un aceite con TCM (aproximadamente el 15% de la dieta eran TCM). En el segundo caso, se administró una alta proporción de alimentos integrales, eliminando los carbohidratos y golosinas adicionales. Ambos perros experimentaron menos ataques y efectos secundarios al consumir estas dietas modificadas, en comparación con el tratamiento convencional mediante FAE.

A mayores de la dieta con TCM, aunque en menor medida, se ha estudiado la eficacia antiepiléptica de la **suplementación con ácidos grasos esenciales**. Scorza et al. (2009) decidieron complementar la dieta de un perro (nivel III de diseño del estudio) con unos 2 gramos al día de aceite de pescado, que contenía ácidos grasos poliinsaturados omega 3. La frecuencia de los ataques disminuyó notablemente después de 50 días de terapia combinada con fenobarbital.

Sin embargo, en un ensayo ciego controlado con placebo elaborado por Matthews et al. (2012) ([Tabla 1](#)), con 15 perros tratados con 1,5 mL/10 kg de aceite omega 3, una vez al día durante 12 semanas, seguido de otras 12 semanas con un placebo (aceite de oliva), no se observó reducción ni en la frecuencia ni en la gravedad de las crisis.

En la gran mayoría de los estudios mencionados anteriormente, los autores utilizaban un placebo con el fin de discriminar los efectos antiepilépticos del tratamiento en estudio, de aquellos que no lo son. Esto se debe a que, al igual que en humanos, en perros epilépticos se puede observar una respuesta positiva a la administración de placebo, que se manifiesta como una disminución en la frecuencia de las crisis. En el ensayo de Muñana et al. (2010) (Tabla 1), 22 de los 28 (79%) perros que recibieron placebo demostraron una disminución en la frecuencia de los ataques, y 8 (29%) podrían considerarse respondedores, con una reducción del 50% o más.

Estudio	Nivel de diseño del estudio	Alternativa terapéutica	Nº de perros	% de perros respondedores (reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de las crisis)	% de perros con una disminución en la frecuencia de las crisis
Law et al. (2015)	Ib	Dieta TCM	21	48%	71%
Berk et al. (2020)	Ib	Dieta TCM	28	18%	61%
Molina et al. (2020)	II	Dieta TCM	21	43%	76%
Matthews et al. (2012)	II	Dieta ácidos grasos esenciales	15	0%	0%
Muñana et al. (2010)	II	Placebo	28	29%	79%

Tabla 1. Eficacia de la terapia dietética en la especie canina.

7.2 Terapias de neuromodulación

La neuromodulación consiste en la alteración de la actividad del tejido neural mediante un impulso eléctrico. Se trata de una opción de tratamiento para los pacientes farmacorresistentes, que no son elegibles para la cirugía o que continúan teniendo crisis intratables a pesar del procedimiento quirúrgico (Sondhi y Sharma, 2020).

7.2.1 Estimulación nerviosa vagal

➔ Mecanismo de acción

El mecanismo de acción exacto de la estimulación nerviosa vagal (ENV) no se conoce completamente. Su eficacia se atribuye a la estimulación de las aferencias nerviosas que se proyectan a nivel cerebral. El principal lugar donde el nervio vago dispone sus aferencias es el núcleo del tracto solitario. El núcleo del tracto solitario establece, a su vez, conexiones con otros

núcleos del tronco del encéfalo, como por ejemplo, el *locus coeruleus*, la principal área de producción de noradrenalina (Alqahtani et al., 2020).

No está claro qué circuito participa de forma relevante en la abolición de las crisis; no obstante, se ha demostrado que la ENV produce su efecto antiepiléptico al aumentar la concentración de noradrenalina durante un período prolongado (unos 80 minutos), al incrementar el flujo sanguíneo cerebral y al elevar los niveles de GABA (Alqahtani et al., 2020).

→ Procedimiento

La ENV se lleva a cabo mediante un sofisticado dispositivo ([Figura 6](#)) que consta de un generador de pulsos, un cable con 2 electrodos de platino, un tunelizador que se introduce por vía subcutánea, la varilla de programación, acompañada con el software, y un imán de mano. El generador de impulsos, que se coloca en la región subclavicular izquierda, va a enviar una señal al nervio vago. El fundamento de colocarlo en el lado izquierdo, reside en que el nervio vago izquierdo inerva el nódulo atrioventricular, mientras que el nervio vago derecho inerva el nódulo sinoatrial, por lo que existe un mayor riesgo de efectos secundarios cardíacos, como arritmias y bradicardia, en caso de implantación en el lado derecho (Alqahtani et al., 2020).

El procedimiento de implantación suele durar entre 30 minutos y 2 horas y, normalmente, se realiza bajo anestesia general, para minimizar la posibilidad de que un ataque interrumpa la operación, aunque también se han utilizado bloqueos cervicales regionales en adultos (Sondhi y Sharma, 2020).

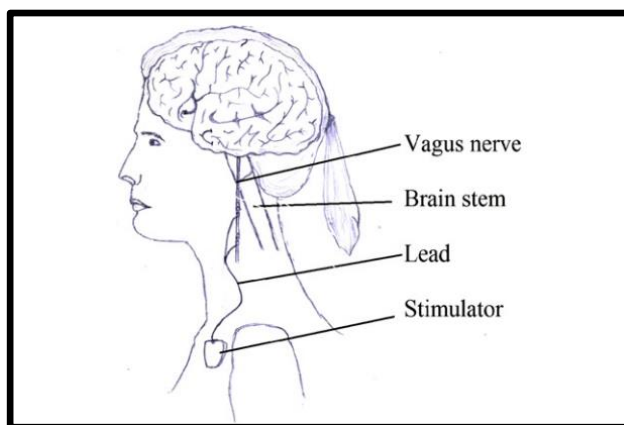


Figura 6. Dispositivo de la ENV. Sharma, A. K., Rani, E., Waheed, A. y Rajput, S. K. (2015). *Pharmacoresistant Epilepsy: A Current Update on Non-Conventional Pharmacological and Non-Pharmacological Interventions*. [Figura]. Recuperado de: <https://doi.org/10.14581/jer.15001>

Adicionalmente, también se puede realizar la ENV de forma no invasiva. Así, un método no invasivo y transcutáneo que estimula la rama auricular del nervio vago en el oído

izquierdo ha demostrado ser seguro y práctico en humanos con epilepsia refractaria (Martlé et al., 2014a). Otra opción similar, que cuenta con una menor investigación, es la estimulación del nervio trigémino de baja frecuencia (120 Hz) aplicada externamente, que puede reducir las crisis en pacientes con epilepsia de inicio focal resistente a fármacos (Sondhi y Sharma, 2020).

→ Eficacia

Los efectos beneficiosos producidos por la ENV aparecen de forma muy lenta, de varios meses hasta un año. Se ha informado que el 55% de los pacientes adultos y pediátricos tuvieron una reducción satisfactoria de la frecuencia de las crisis después de la terapia. En general, casi la mitad de las personas tratadas tienen una disminución de la frecuencia de los ataques mayor del 50%, pero sólo en un pequeño número se consigue la eliminación completa de los mismos (Parakh y Katewa, 2014).

A mayores, la ENV muestra consecuencias positivas en el estado de ánimo y el comportamiento, junto con una notable mejora de la calidad de vida (Sondhi y Sharma, 2020). En cuanto a la ENV no invasiva, se han reportado tasas de reducción de las crisis del 23 al 64,4% (Martlé et al., 2014a).

→ Efectos adversos

Los efectos secundarios más comunes que se han observado debido a la ENV son: disnea, tos, parestesia, disfagia, ronquera, dolor de garganta, hormigueo, dolor muscular y parálisis de las cuerdas vocales. Asimismo, la infección de la bolsa subcutánea que contiene el generador de pulsos se ha reportado en un 2-7% de los casos (Alqahtani et al., 2020).

7.2.1.1 Estimulación nerviosa vagal en la especie canina

El primer ensayo de la ENV en la especie canina fue realizado por el equipo de Muñana et al. (2002) ([Tabla 2](#)), que implantaron quirúrgicamente, en 10 perros con epilepsia refractaria, un dispositivo programable diseñado para suministrar estimulación intermitente al tronco cervical izquierdo del vago. Los perros fueron asignados aleatoriamente a dos períodos de prueba de 13 semanas, uno con estimulación nerviosa y otro sin ella. Durante las últimas 4 semanas del período de tratamiento, se observó una disminución significativa de la frecuencia media de los ataques (34,4%), en comparación con el período de control. Por consiguiente, al igual que ocurre en humanos, el efecto antiepiléptico de la ENV no es inmediato y son necesarias varias semanas para ver el efecto beneficioso de esta modalidad de tratamiento.

Las complicaciones encontradas por Muñana et al. (2002) incluyeron bradicardia transitoria (en los perros, las ramas cardíacas dejan el nervio vago en un punto más distal en la cavidad torácica, de tal manera que reciben estimulación directa), asistolia y apnea durante las pruebas intraoperatorias del dispositivo, así como la formación de seromas, la migración subcutánea del generador y el síndrome de Horner transitorio, durante el periodo de 14 días, entre la cirugía y la retirada de la sutura. Sin embargo, no se detectaron efectos adversos propios de la estimulación.

En comparación con la ENV estándar, Martlé et al. (2014b) demostraron que la ENV por microrráfagas resultaba más potente para modular el flujo cerebral en el perro, ya que se observó una hipoperfusión significativa en el lóbulo frontal izquierdo y en el lóbulo parietal derecho, mientras que en la terapia estándar no se obtuvieron alteraciones significativas de flujo sanguíneo cerebral regional.

En la actualidad, Robinson et al. (2020) señalaron que a pesar de los resultados potencialmente prometedores, la ENV sigue siendo un procedimiento poco común en los pacientes caninos, probablemente debido al costo y la experiencia necesarios para la colocación. Por lo tanto, probaron una opción más simple y económica (“gammaCore VET”, [Figura 7](#)) que consiste en una técnica no invasiva, como las utilizadas en medicina humana, con una eficacia similar a las invasivas. A diferencia de la rama auricular izquierda del nervio vago empleada en medicina humana, en este caso se empleó la estimulación cervical izquierda, puesto que tiene más probabilidades de ser tolerada en pacientes caninos.



Figura 7. Técnica no invasiva de ENV (“gammaCore VET”). Robinson, K., Platt, S., Stewart, G., Reno, L., Barber, R. y Boozer, L. (2020). *Feasibility of Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation (gammaCore VET™) for the Treatment of Refractory Seizure Activity in Dogs*. [Figura]. Recuperado de: <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.569739>

Robinson et al. (2020) ([Tabla 2](#)) estudiaron la respuesta de 14 perros, durante 8 o 16 semanas, que recibieron una estimulación de 90 a 120 segundos, tres veces al día, en la región del nervio vago cervical izquierdo. 9 de ellos lograron una reducción en la frecuencia de las

crisis, de los cuales 4 se consideraron respondedores con una disminución del 50% o más en los ataques. No obstante, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia general entre los grupos.

Los efectos adversos que tuvieron lugar durante el ensayo (Robinson et al., 2020), ocurrieron en el 25% de los pacientes, e incluyeron un ladrillo ronco, temblores en las extremidades, letargia, cambios de comportamiento y un aumento en la frecuencia de las crisis.

7.2.2 Estimulación cerebral profunda

→ Mecanismo de acción

La principal área de elección para llevar a cabo la estimulación cerebral profunda (ECP) es el núcleo anterior del tálamo, que se trata de un componente central del circuito de Papez (conjunto de estructuras nerviosas situadas en el cerebro, que forman parte del sistema límbico y están implicadas en el control de las emociones) (Sondhi y Sharma, 2020).

A pesar de desconocerse de forma concreta el mecanismo de acción, se considera el lugar con mejores tasas de reducción de los ataques de todos los estudiados (cerebelo, núcleo caudado, *locus coeruleus*, núcleo subtalámico, cuerpos mamilares, tálamo centromediano, hipocampo, amígdala, etc.) (Parakh y Katewa, 2014).

→ Procedimiento

El procedimiento es muy similar al llevado a cabo en la ENV, con la salvedad de que en la ECP se realiza una neuroestimulación intracraneal, mientras que en la ENV se estimula el nervio vago. La ECP ([Figura 8](#)) implica la implantación subcutánea del generador de pulsos en la región subclavicular izquierda, con unos electrodos de profundidad bilaterales en el núcleo anterior del tálamo (Sharma et al., 2015).

Con el fin de colocar los electrodos en dicha ubicación, se utilizan unos dispositivos estereotácticos (en la actualidad, se puede prescindir de ellos gracias a las técnicas de diagnóstico por imagen más avanzadas), que se adaptan momentáneamente a la cabeza del paciente y, a continuación, se realizan los estudios de neuroimagen. Así pues, se pueden obtener unas coordenadas (en los tres ejes del espacio) de la zona dentro del cerebro a la que se desea acceder (Sharma et al., 2015).

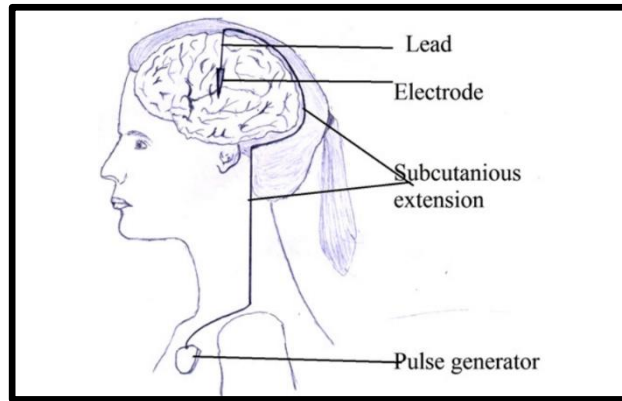


Figura 8. Dispositivo de la ECP. Sharma, A. K., Rani, E., Waheed, A. y Rajput, S. K. (2015). *Pharmacoresistant Epilepsy: A Current Update on Non-Conventional Pharmacological and Non-Pharmacological Interventions.* [Figura]. Recuperado de: <https://doi.org/10.14581/jer.15001>

→ Eficacia

En general, existe una escasez de estudios bien diseñados que evalúen el papel de la ECP en la epilepsia farmacorresistente pediátrica, al igual que ocurre en el resto de las terapias de neuromodulación, excepto en la ENV. Por lo tanto, la mayor parte de la investigación realizada se centra en la población adulta. Por ejemplo, en un ensayo multicéntrico y aleatorizado, que incluía a 110 pacientes, se demostró que tras 2 años de estimulación bilateral, las crisis se redujeron en una mediana del 56% (Sondhi y Sharma, 2020).

→ Efectos adversos

El efecto secundario más común notificado fue la pérdida de memoria, seguramente debido a una posible alteración en el circuito de Papez. Otros eventos adversos informados fueron la parálisis de las cuerdas vocales y la infección local (Sondhi y Sharma, 2020). En uno de los estudios realizados, alrededor del 29,5% de los acontecimientos estaban relacionados con el dispositivo, como parestesia (entumecimiento u hormigueo) (18,2%), dolor en el lugar del implante (10,9%) e infección en el lugar del implante (9,1%) (Parakh y Katewa, 2014).

7.2.2.1 Estimulación cerebral profunda en la especie canina

Los principales inconvenientes para implementar la tecnología de la ECP a la población canina, al igual que sucede en la ENV, son la falta de experiencia en los procedimientos quirúrgicos de implantación y el gasto exorbitante asociado con el hardware disponible comercialmente. En la búsqueda de solventar estos obstáculos, se ha descrito el potencial de

aplicar la ECP como tratamiento de la EI canina mediante una técnica menos costosa y exigente. Como el perro tiene un tálamo muy prominente, un electrodo podría colocarse en el tálamo rostral, utilizando una guía de tomografía axial computerizada (TAC) o resonancia magnética (RM) (Martlé et al., 2014a).

En este sentido, Long et al. (2014) trataron de simplificar la implantación de los electrodos mediante un sistema (“Brainsight”) sin guías esterotácticas. En 4 galgos macho, no epilépticos, evaluaron la viabilidad y seguridad de la implantación de electrodos de estimulación y registro. Los electrodos se colocaron con éxito en 3 de los 4 perros, con una precisión media de $4,6 \pm 1,5$ mm. Además, no se observaron déficits neurológicos en ningún caso, por consiguiente, demostrando que el procedimiento es seguro y factible. El desarrollo de un dispositivo capaz de proporcionar neuroestimulación y registro de electroencefalograma (EEG) simultáneos, representa un avance importante. A pesar de esto, no se han realizado todavía estudios que valoren la eficacia de la ECP en perros con EI.

7.2.3 Estimulación magnética transcraneal

→ Mecanismo de acción

Algunos de los posibles mecanismos a través de los cuales la estimulación magnética transcraneal (EMT) suprime las descargas epilépticas son: modificación de la excitabilidad de las neuronas, transformación de la función de los canales iónicos, alteración de la transmisión sináptica o interrupción de los efectos efápticos (comunicación entre dos neuronas mediante un campo eléctrico generado localmente) (Alqahtani et al., 2020).

El fundamento de la técnica se basa en un principio de la ley de inducción electromagnética de Faraday, el cual establece que cuando una corriente alterna de corta duración pasa por una bobina, genera un campo magnético, que va a pasar a través del cráneo, produciendo un campo eléctrico que modula las neuronas corticales y produce los efectos neurobiológicos deseables (Charalambous et al., 2020).

→ Procedimiento

A diferencia de las dos terapias anteriores, la ENV y la ECP, la EMT es un método no invasivo y extracraneal. Para alterar la excitabilidad cortical utiliza trenes de pulsos magnéticos emitidos por unas bobinas colocadas sobre el cuero cabelludo. Las bobinas empleadas varían en forma y tamaño, para lograr distintos grados de estimulación y profundidad. Esta estimulación

magnética, como se explicó previamente, induce un pequeño campo eléctrico focal en la corteza cerebral debajo de la bobina (Martlé et al., 2014a).

En la mayoría de las técnicas de neuromodulación, los parámetros de estimulación son bastante variables en los distintos ensayos. A pesar de esto, en la EMT, el establecimiento de una frecuencia adecuada resulta crítico. La EMT de baja frecuencia, menor de 1 Hz, tiene un efecto supresor de las crisis, mientras que la de alta frecuencia, superior a 1 Hz, aumenta la excitabilidad cortical y puede incluso inducir las (Alqahtani et al., 2020).

→ Eficacia

A partir de diversos estudios se ha demostrado que la EMT de baja frecuencia tiene un efecto favorable en la reducción de las crisis. Por ofrecer algún dato, en uno de los ensayos se obtuvo una disminución del 30% en la frecuencia de los ataques epilépticos. A pesar de lo anterior, todavía se necesitan estudios controlados a gran escala para probar la eficacia a largo plazo y también para definir concretamente el mecanismo de acción (Alqahtani et al., 2020).

→ Efectos adversos

La EMT es generalmente segura, no obstante, existe un pequeño riesgo de precipitar ataques epilépticos. Alguno de los eventos adversos, que pueden aparecer tras su aplicación, incluyen una pequeña irritación de la piel, parestesias y un aumento transitorio de la hormona luteinizante y la prolactina (Sharma et al., 2015).

7.2.3.1 Estimulación magnética transcraneal en la especie canina

El principal y más actual estudio que abordó el uso de la EMT en perros, fue el de Charalambous et al. (2020) ([Tabla 2](#)). Se llevaron a cabo 2 ensayos con 12 perros con EI farmacorresistente: un ensayo clínico aleatorio controlado simple ciego (los perros se asignaron a una EMT activa o simulada) y otro ensayo clínico no controlado de etiqueta abierta (los perros recibieron una EMT activa después de una EMT simulada). A su vez, dichos ensayos se dividían en 3 fases: un período de seguimiento de 3 meses de las crisis epilépticas antes de iniciar la terapia, el período de tratamiento (un tratamiento diario utilizando EMT activa o simulada durante 5 días consecutivos) y el período de evaluación (unos 3 meses tras el tratamiento, evaluando la frecuencia de las crisis y los efectos adversos).

Los animales se sedaron y se introdujeron tapones de algodón en los oídos para evitar los ruidos de la máquina durante el funcionamiento. Los parámetros empleados para la

estimulación y el entorno del estudio fueron exactamente los mismos en ambos grupos, con la única diferencia de que el grupo simulado recibió estimulación inactiva. En los perros que recibieron tratamiento con EMT activa, la bobina se aplicó en paralelo y en contacto directo con el cráneo del perro (Figura 9). Mientras tanto, en los que se aplicaba la EMT simulada, se colocó la bobina perpendicular al cráneo y con una distancia de 20 cm por encima de la cabeza, con el objetivo de eludir la estimulación cerebral (Charalambous et al., 2020).



Figura 9. Dispositivo de la EMT. Charalambous, M., Van Ham, L., Broeckx, B. J. G., Roggeman, T., Carrette, S., Vonck, K., Kervel, R. R., Cornelis, I. y Bhatti, S. F. M. (2020). *Repetitive transcranial magnetic stimulation in drug-resistant idiopathic epilepsy of dogs: A noninvasive neurostimulation technique.* [Figura]. Recuperado de: <https://doi.org/10.1111/jvim.15919>

Durante y después del estudio, no se informaron efectos adversos. En el primer ensayo, la frecuencia mensual de los ataques se redujo significativamente en el grupo activo (7 perros), mientras que en el grupo de simulación (5 perros), no se encontraron cambios significativos. Por su parte, en el segundo ensayo, los 5 perros previamente tratados con simulación, recibieron EMT activa, y se observaron disminuciones significativas en la frecuencia mensual de los ataques. El efecto general, definido como el cociente entre las frecuencias mensuales de las crisis antes y después de la EMT (debería de ser inferior a 1), duró 4 meses; a partir de entonces, dicho cociente fue superior a 1 (Charalambous et al., 2020).

Por lo tanto, al igual que en la especie humana, la EMT se podría considerar una opción de tratamiento complementaria segura para los perros con EI farmacorresistente, aunque se necesitan estudios a gran escala para establecer conclusiones firmes (Charalambous et al., 2020).

7.2.4 Terapia de neuroestimulación responsiva

→ Mecanismo de acción

Al contrario que las terapias de neuromodulación anteriores, que están preprogramadas, la neuroestimulación responsiva (NR) responde inmediatamente a los cambios en las señales electrofisiológicas. La detección de los ataques se logra mediante tres algoritmos de detección configurables. Cuando el neuroestimulador detecta la actividad eléctrica anormal en el cerebro, responde suministrando una estimulación eléctrica destinada a normalizar la actividad cerebral antes de que el paciente experimente los síntomas de las crisis (Parakh y Katewa, 2014).

→ Procedimiento

De la misma manera explicada anteriormente en la ECP, se lleva a cabo la implantación de unos electrodos intracraneales. La NR implica la colocación de uno o dos electrodos de profundidad, subdurales o intracerebrales, directamente sobre el foco epiléptico (Sondhi y Sharma, 2020).

→ Eficacia

En uno de los estudios que evalúa la eficacia de la NR, se informó de una reducción estimada del 70% de las crisis en pacientes con ataques frontales y parietales. Asimismo, en otro ensayo, el 29% de los pacientes con un dispositivo activo, experimentaron una disminución de al menos un 50% en el número total de las crisis (Alqahtani et al., 2020).

→ Efectos adversos

La NR se tolera de forma adecuada en la mayor parte de los pacientes. Así pues, sólo se han observado complicaciones relacionadas con la implantación, como hemorragias (4,7%) o daños en los cables que componen el dispositivo (2,6%) y el riesgo de infección, debido al procedimiento quirúrgico, es del 3,7% (Alqahtani et al., 2020).

7.2.4.1 Terapia de neuroestimulación responsiva en la especie canina

Tras la búsqueda realizada en las distintas bases de datos citadas en el apartado de “Material y métodos”, no se han encontrado estudios de la NR en la población canina.

Estudio	Nivel de diseño del estudio	Alternativa terapéutica	Nº de perros	% de perros respondedores (reducción \geq 50% en la frecuencia de las crisis)	% de perros con una disminución en la frecuencia de las crisis
Muñana et al. (2002)	II	ENV invasiva	10	-	50%
Robinson et al. (2020)	II	ENV no invasiva	14	29%	64%
Charalambous et al. (2020)	Ib	EMT	12	-	100%

Tabla 2. Eficacia de la terapia de neuromodulación en la especie canina.

7.3 Cirugía

→ Mecanismo de acción

En los pacientes humanos con un inicio focal bien definido de los ataques, la cirugía es el tratamiento de elección cuando al menos dos FAE han resultado inefectivos. Para resultar elegible, el paciente debe tener un historial de crisis refractarias, a pesar del tratamiento adecuado con los FAE, y deben de tener un claro impacto negativo en la calidad de vida. La cirugía consiste en la resección de la región cerebral responsable de la epilepsia. En consecuencia, para poder beneficiarse de este tipo de terapias, se debe de demostrar una única zona epileptógena que pueda ser resecable con seguridad (Martlé et al., 2014a).

→ Procedimiento y tipos de cirugía

En primer lugar, se lleva a cabo un protocolo de evaluación prequirúrgica, que tiene como objetivo localizar el foco epileptógeno. En la mayoría de los centros especializados, las pruebas neuropsicológicas, el análisis detallado de la semiología de las crisis, el EEG interictal e ictal, la RM cerebral de alta resolución y la monitorización prolongada de vídeo-EEG, son necesarios antes de planificar la cirugía. En caso de no resultar concluyente, se podrían incluir la tomografía por emisión de positrones (PET), la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), la magnetoencefalografía (MEG), la espectroscopia por RM, un EEG intracraneal invasivo, o una inyección intracarotídea de amobarbital, para evaluar si el foco epileptógeno puede ser eliminado con seguridad (Martlé et al., 2014a).

Las cirugías se dividen en curativas o paliativas. Se denomina procedimiento definitivo (curativo) a la intervención quirúrgica que ofrece una reducción de al menos el 90% de las crisis o una curación completa. Por su parte, un procedimiento paliativo, resulta en la reducción de la

carga de ataques, logrando una mayor calidad de vida. A mayores, desde el punto de vista quirúrgico, las intervenciones pueden ser temporales y extratemporales. Algunos ejemplos de técnicas quirúrgicas son: lobectomía temporal anterior, lesionectomía, resección neocortical, hemisferectomía, transacción subpial múltiple o callosotomía del cuerpo calloso (Parakh y Katewa, 2014).

En los últimos años, están cogiendo cada vez más fuerza las técnicas menos invasivas. Así pues, aparecieron alternativas como la terapia térmica intersticial con láser o la terapia con ultrasonidos focalizados. Estas, a falta de más estudios de eficacia, suponen la evasión de amplias craneotomías, con la consecuente reducción de los efectos secundarios y el periodo de recuperación postoperatorio (Dawit y Crepeau, 2020).

→ Eficacia

En general, el tratamiento quirúrgico ofrece buenos resultados a largo plazo, puesto que se observa una remisión sostenida de los ataques y, cerca de la mitad de los pacientes adultos y el 86% de los niños, pueden dejar de tomar sus FAE. A pesar de lo anterior, en un tercio de los pacientes, que presentan recidivas tras la retirada de los FAE, no se logrará controlar las crisis de forma adecuada reintroduciendo la medicación (Manford, 2017).

→ Efectos adversos

La tasa de mortalidad de la cirugía de la epilepsia se sitúa en torno al 0,1-0,5%. Mientras tanto, las tasas de las complicaciones se encuentran en torno al 3% para las complicaciones mayores, y al 7% para las menores; siendo una de las más frecuentes el defecto del campo visual tras la lobectomía temporal (Manford, 2017).

7.3.1 Cirugía en la especie canina

Las principales razones por las cuales el tratamiento quirúrgico en la especie canina todavía no ha tenido un gran desarrollo son: la falta de un sistema de clasificación detallado de la epilepsia y la dificultad para localizar con precisión el origen de las crisis. Por esta razón, antes de que la cirugía pueda convertirse en una opción de tratamiento para los perros con EI refractaria, se necesitarían técnicas que permitan mejorar la localización del foco epileptógeno (Martlé et al., 2014a).

Con este fin, Hasegawa (2016) elaboró un estudio que recoge las técnicas necesarias para detectar la zona epileptógena en medicina veterinaria. La zona epileptógena, definida como

la cantidad mínima de corteza para producir la ausencia de ataques, consta, a su vez, de cinco zonas conceptuales: la sintomática, la irritativa, la de inicio de las crisis, la lesiva epileptógena y la de déficit funcional. Estas, se pueden detectar mediante modalidades adecuadas, entre las que se encuentran la monitorización de vídeo ictal, el EEG no invasivo o invasivo interictal, el vídeo-EEG ictal, la MEG, la RM estructural y funcional o las imágenes de medicina nuclear (PET y SPECT).

El único ensayo quirúrgico llevado a cabo en perros fue el de Bagley et al. (1996), que emplearon la técnica de la callosotomía. La callosotomía es un procedimiento paliativo que consiste en la sección microquirúrgica del cuerpo calloso. En este estudio, causó mínima morbilidad y ninguna mortalidad en perros normales. A mayores, se realizó en algunos perros con EI, con resultados prometedores a corto plazo. No obstante, recalcaron que se necesitaban resultados a largo plazo y estudios más amplios, los cuales no se han llevado a cabo todavía.

7.4 Otras técnicas

7.4.1 Terapia con cannabidiol

→ Mecanismo de acción

La planta del cannabis (*Cannabis sativa*) contiene más de 100 compuestos denominados colectivamente fitocannabinoides. Entre estos productos, los dos mejor caracterizados son el tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD). El THC es psicoactivo y propenso a la tolerancia y, por lo tanto, no es una buena opción terapéutica. Por el contrario, el CBD no ejerce efectos psicoactivos y, en consecuencia, supone una potencial alternativa a la terapia convencional de la epilepsia (Golub y Reddy, 2021).

A diferencia del THC, el CBD tiene una afinidad muy baja por los sitios ortostéricos de los receptores endocannabinoides, que se han encontrado en el sistema nervioso central, los órganos reproductores, la piel y el tracto digestivo. El sistema endocannabinoide puede influir en muchos procesos neurofisiológicos como, por ejemplo: la excitabilidad neuronal, el dolor, la inflamación, la regulación de la alimentación y la energía, el aprendizaje, la memoria y la regulación de las emociones (Golub y Reddy, 2021).

Los mecanismos responsables de la protección contra las crisis por parte del CBD no se conocen con precisión, pero es probable que sean multifactoriales e incluyan, entre otros: el antagonismo del receptor acoplado a la proteína G, la desensibilización de los canales del receptor potencial transitorio vanilloide tipo 1, el incremento de la señal mediada por la adenosina y la mejora de la transmisión GABAérgica. Asimismo, se ha demostrado que reduce

la inflamación, protege contra la pérdida neuronal, normaliza la neurogénesis y actúa como antioxidante (Franco et al., 2021).

→ Procedimiento

El único medicamento a base de CBD (>98%) aprobado y comercializado en Europa en la actualidad, para el tratamiento de la epilepsia, es Epidiolex ®. Se administra por vía oral, como una solución oleosa, a una dosis inicial recomendada de 2,5 mg/kg cada 12 horas (5 mg/kg/día), durante una semana. Después de esta semana, la dosis debe aumentarse a 10 mg/kg/día. En función de la tolerabilidad y la respuesta clínica de cada persona, se pueden realizar incrementos semanales de 2,5 mg/kg, hasta los 20 mg/kg/día (von Wrede et al., 2021).

→ Eficacia

Epidiolex ® ha demostrado eficacia antiepiléptica en pacientes mayores de 2 años, especialmente cuando se toma junto con los FAE. Hasta ahora, se ha recomendado únicamente como tratamiento complementario de las crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut o el síndrome de Dravet. No obstante, se están llevando a cabo ensayos clínicos para ampliar la información sobre la eficacia, la seguridad y la dosificación para otras epilepsias, así como para diferentes grupos de edad (Franco et al., 2021).

En dos estudios realizados con Epidiolex ®, se compararon dosis de 10 mg/kg/día y 20 mg/kg/día con un placebo. Estos ensayos incluyeron pacientes de 2 a 55 años con el síndrome de Lennox-Gastaut. En el primer estudio, se observó una reducción del 41% en los ataques con 20 mg/kg/día. Por su parte, en el segundo, se observó una disminución del 36% con 10 mg/kg/día y del 38% con 20 mg/kg/día (Golub y Reddy, 2021).

→ Efectos adversos

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en pacientes tratados con CBD (con una incidencia de al menos 10% y mayor que con placebo) fueron: somnolencia, disminución del apetito, diarrea, elevaciones de las transaminasas, fatiga, malestar, trastornos del sueño e infecciones. A mayores, se observaron interacciones farmacológicas clínicamente significativas con algún FAE, como el clobazam y el N-desmetilclobazam, incrementando sus niveles por encima del rango terapéutico. Sin embargo, el CBD no produjo respuestas de comportamiento gratificantes similares a las del THC y los pacientes no desarrollaron dependencia física (Golub y Reddy, 2021).

7.4.1.1 Terapia con cannabidiol en la especie canina

Bartner et al. (2018) investigaron la farmacocinética y la forma de presentación más adecuada del CBD para la población canina. Con tal fin, administraron, a 30 perros sanos, perlas de aceite microencapsuladas, aceite infundido con CBD o una crema transdérmica infundida con CBD. Se observó que la exposición era proporcional a la dosis y que el aceite con infusión de CBD oral proporcionaba el perfil farmacocinético más favorable.

Para conseguir la medición de los niveles plasmáticos de CBD, Rotolo et al. (2017) desarrollaron y validaron un método confiable, rápido, preciso y simple de cromatografía de gases y espectrometría de masas, a partir de muestras de plasma de ocho perros en tratamiento para la EI.

El ensayo más actual que valoró la eficacia del CBD, como posible alternativa para el tratamiento de la EI canina, fue el de McGrath et al. (2019). En este trabajo (nivel Ib de diseño del estudio), 26 perros con EI intratable fueron asignados aleatoriamente a un grupo de CBD (12 animales) o placebo (14). El primer grupo, recibió un aceite con infusión de CBD a una dosis de 2,5 mg/kg dos veces al día durante 12 semanas, sumado a los FAE con los que estaban siendo tratados. Por su parte, el grupo de placebo recibió aceite sin infundir, en las mismas condiciones.

Los perros del grupo de CBD tuvieron una reducción significativa en la frecuencia de las crisis, en comparación con el grupo de placebo, durante las 12 semanas de control. Además, las concentraciones plasmáticas de CBD se correlacionaron con el descenso de la frecuencia de los ataques epilépticos. A pesar de lo anterior, la proporción de perros considerados “con respuesta al tratamiento” (disminución mayor o igual al 50% en la actividad epiléptica) fue similar entre los grupos (McGrath et al., 2019).

En cuanto a los efectos secundarios, los propietarios no informaron eventos adversos sobre el comportamiento, y la única alteración analítica observada fue un ligero incremento de la fosfatasa alcalina sérica. Así pues, dada la correlación entre la concentración plasmática de CBD y la frecuencia de las crisis, se justificó la investigación adicional futura para determinar si una dosis más alta de CBD sería eficaz para reducir la actividad epiléptica en más del 50% (McGrath et al., 2019).

7.4.2 Musicoterapia

→ Mecanismo de acción

Todavía no está claro cuál es el mecanismo concreto que subyace al efecto antiepiléptico de la musicoterapia. A pesar de esto, existen varias teorías que tratan de explicarlo (Alqahtani et al., 2020):

- Teoría de la resonancia: la música de Mozart tiene una estructura y un patrón dispuestos de manera similar a la estructura de la corteza cerebral. Por lo tanto, podrían resonar entre sí, provocando la normalización de cualquier funcionamiento subóptimo.
- Teoría de las neuronas espejo: las neuronas espejo son un tipo de neuronas que se activan cuando una persona realiza cualquier acción motora, como, en este caso, escuchar música. Se cree que facilitan nuestra actividad neuronal al vincular los estímulos auditivos con nuestra corteza motora.
- Teoría de la dopamina: la musicoterapia conlleva a una mayor liberación de dopamina, lo cual resulta fundamental, ya que en diferentes tipos de epilepsia se observa una reducción de la unión de la dopamina a sus receptores.

→ Procedimiento

La música más estudiada a lo largo de los años y, con mayor evidencia científica, es la sonata para dos pianos K.448 de Mozart. Los efectos antiepilépticos que ostenta podrían deberse a la periodicidad prolongada que presenta la sonata. Otras que mostraron cierta eficacia fueron la sonata K.545 de Mozart y la música de Liszt y Haydn, debido a una estructura similar de la melodía (Dawit y Crepeau, 2020).

→ Eficacia

En los estudios llevados a cabo hasta ahora, la musicoterapia se ha mostrado eficaz en los siguientes síndromes epilépticos: síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia intratable o resistente a fármacos en niños, epilepsia benigna, estado epiléptico refractario, crisis gelásticas refractarias y prevención de la muerte súbita por epilepsia. En general, el 84% de los pacientes experimenta una disminución significativa en las descargas epilépticas tras escuchar la música de Mozart (Alqahtani et al., 2020).

→ Efectos adversos

Aunque la musicoterapia y otros tratamientos conductuales (la relajación muscular progresiva, la meditación, el yoga o el ejercicio aeróbico) requieren un mayor número de estudios, se tratan de terapias que podrían añadirse a las existentes, puesto que no presentan contraindicaciones, efectos adversos o interacciones (Dawit y Crepeau, 2020).

7.4.2.1 Musicoterapia en la especie canina

Los pocos ensayos con musicoterapia realizados en perros se centraron en el manejo del estrés en el ámbito doméstico. La exposición a la música clásica resultó en una influencia calmante dentro de entornos estresantes. Por consiguiente, todavía no existen estudios que evalúen esta alternativa terapéutica a pesar de la potencial eficacia antiepiléptica que posee (Lindig et al., 2020).

7.4.3 Enfriamiento focal

→ Mecanismo de acción

Los posibles mecanismos de acción que llevan al enfriamiento focal (20-25°C) a reducir el número de ataques son: la reducción de la liberación de neurotransmisores, la alternancia de la cinética de activación-inactivación en los canales iónicos dependientes de voltaje y la ralentización de los procesos catabólicos (Csernyus et al., 2020).

→ Procedimiento

El enfriamiento cerebral se puede conseguir mediante una hipotermia generalizada (presenta más efectos secundarios), un enfriamiento focal no invasivo, con cascos o gorras de enfriamiento, o invasivo, mediante dispositivos de circulación de fluido refrigerado o chips termoeléctricos (Sharma et al., 2015).

→ Eficacia

Los métodos invasivos de enfriamiento focal son los más recomendables para el tratamiento a largo plazo de la epilepsia. Numerosos estudios mostraron que estos dispositivos son altamente efectivos para reducir la amplitud de las descargas epilépticas y poner fin a las

crisis preservando la actividad cerebral normal. A pesar de lo anterior, se necesitan ensayos a mayor escala que valoren la eficacia antiepiléptica de estas técnicas (Csernyus et al., 2020).

→ Efectos adversos

Al igual que en lo referido a la eficacia, se precisa una mayor investigación que valore la seguridad del enfriamiento focal. En principio, el principal obstáculo que presenta es la reacción de cuerpo extraño, la cual se podría solucionar mediante la encapsulación de los dispositivos (Csernyus et al., 2020).

7.4.3.1 Enfriamiento focal en la especie canina

Muchos de los ensayos llevados a cabo con los distintos tipos de enfriamiento cerebral, se realizaron en diversos modelos animales (ratas o primates) (Csernyus et al., 2020). No obstante, mediante la búsqueda llevada a cabo en las distintas bases de datos citadas en el apartado de “Material y métodos”, no se han encontrado estudios que valoren la eficacia antiepiléptica del enfriamiento focal en la población canina.

7.4.4 Terapia de “neurofeedback”

→ Mecanismo de acción

Los pacientes entrenados en la terapia de “neurofeedback” son capaces de establecer sus bandas de frecuencia del EEG en el rango de 12-15 Hz. Esta banda de frecuencia se denomina ritmo sensoriomotor (RMS) y se ha demostrado que el aumento de la frecuencia hasta dicho rango, conlleva una disminución de las crisis (Alqahtani et al., 2020).

Además del condicionamiento operante de los RMS, los potenciales corticales lentos (PCL), que se originan en la corteza, están implicados en la excitación de la membrana subyacente de la corteza y, en consecuencia, implicados en los ataques epilépticos. Los desplazamientos negativos de los PCL se observan durante y antes del desarrollo de las crisis, mientras que los desplazamientos positivos dan lugar a la inhibición de estas. Por lo tanto, mediante el entrenamiento, se busca aumentar los desplazamientos positivos y disminuir los negativos (Alqahtani et al., 2020).

→ Procedimiento

La terapia de “neurofeedback” es un tipo de terapia de biorretroalimentación que se basa únicamente en el principio del condicionamiento operante. Por ejemplo, cada vez que los patrones de EEG se ajusten al EEG deseado, la persona será recompensada otorgándole una cierta puntuación en el juego. En esta terapia, el paciente aprende a regular la actividad eléctrica anormal del cerebro proporcionándole los datos del EEG en tiempo real (Dawit y Crepeau, 2020).

→ Eficacia

En un estudio que se centró en el mecanismo de acción del RMS, se obtuvo que 3 de 8 pacientes tuvieron una reducción superior al 50% de los ataques. Mientras tanto, en otro centrado en los PCL, se llevaron a cabo 28 sesiones de entrenamiento de una hora de duración para disminuir la variación negativa contingente y, al cabo de un año, se encontró que 10 de 18 pacientes tenían una disminución de más del 50% en la frecuencia de las crisis, de los cuales 6 mostraron una ausencia total de los ataques (Alqahtani et al., 2020).

→ Efectos adversos

La terapia de “neurofeedback” se considera una terapia segura, pero algunos pacientes podrían sufrir efectos secundarios leves como cansancio, dolor de cabeza, ansiedad o dificultad para conciliar el sueño, como resultado de un mal proceso de entrenamiento (Dawit y Crepeau, 2020).

7.4.4.1 Terapia de “neurofeedback” en la especie canina

El condicionamiento operante es un procedimiento de aprendizaje ampliamente estudiado en la etología canina. El comportamiento deseado se moldea de forma eficiente mediante el refuerzo positivo posterior (Akpan, 2020). Por lo tanto, a pesar de no existir estudios en la población canina, la terapia de “neurofeedback” podría ser una potencial alternativa terapéutica para el tratamiento de la EI.

8. Conclusiones

- En medicina humana existe una amplia variedad de medidas no farmacológicas que han demostrado diferentes grados de eficacia en el manejo de la epilepsia idiopática refractaria. Las opciones disponibles incluyen: terapias metabólicas, terapias de neuromodulación y otras como el tratamiento con cannabidiol, musicoterapia, enfriamiento focal y terapia de “neurofeedback”.
- En medicina veterinaria, el rango de estrategias de manejo no farmacológico disponible es más limitado y las que han demostrado su eficacia en el control de la epilepsia idiopática canina son: la dieta con triglicéridos de cadena media, la estimulación nerviosa vagal, la estimulación magnética transcraneal y la terapia con cannabidiol. En ambas especies, estas medidas deben instaurarse en aquellos pacientes que no han respondido a la terapia convencional o que presentan eventos adversos graves, puesto que también pueden producir, en distinto grado, efectos secundarios.
- Basándonos en la evidencia científica disponible, el coste y la disponibilidad, la dieta con triglicéridos de cadena media y la terapia con cannabidiol constituyen la primera línea de tratamiento no farmacológico de la epilepsia idiopática canina. En un segundo nivel, se recomendaría la estimulación magnética transcraneal y la estimulación nerviosa vagal.
- De las diferentes estrategias no farmacológicas que se están empleando en medicina humana para el manejo de la epilepsia idiopática, la musicoterapia, por su sencilla realización y la ausencia de efectos secundarios, es la que podría ser más interesante en medicina veterinaria tras los estudios respectivos que confirmen su eficacia.

9. Bibliografía

- Akpan B. (2020). Classical and Operant Conditioning-Ivan Pavlov; Burrhus Skinner. En B. Akpan y T.J. Kennedy (Eds.), *Science Education in Theory and Practice* (pp. 71-84). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-43620-9_6
- Alqahtani, F., Imran, I., Pervaiz, H., Ashraf, W., Perveen, N., Rasool, M. F., Alasmari, A. F., Alharbi, M., Samad, N., Alqarni, S. A., Al-Rejaie, S. S. y Alanazi, M. M. (2020). Non-pharmacological Interventions for Intractable Epilepsy. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 28(8), 951-962. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.06.016>
- Bagley, R. S., Harrington, M. L. y Moore, M. P. (1996). Surgical treatments for seizure. Adaptability for dogs. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 26(4), 827-842. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(96\)50107-5](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(96)50107-5)
- Bartner, L. R., McGrath, S., Rao, S., Hyatt, L. K. y Wittenburg, L. A. (2018). Pharmacokinetics of cannabidiol administered by 3 delivery methods at 2 different dosages to healthy dogs. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 82(3), 178-183. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6038832/>
- Berendt, M., Farquhar, R. G., Mandigers, P. J. J., Pakozdy, A., Bhatti, S. F. M., De Risio, L., Fischer, A., Long, S., Matiasek, K., Muñana, K., Patterson, E. E., Penderis, J., Platt, S., Podell, M., Potschka, H., Pumarola, M. B., Rusbridge, C., Stein, V. M., Tipold, A. y Volk, H. A. (2015). International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Veterinary Research*, 11(1), 182. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0461-2>
- Berk, B. A., Law, T. H., Packer, R. M. A., Wessmann, A., Bathen-Nöthen, A., Jokinen, T. S., Knebel, A., Tipold, A., Pelligand, L., Meads, Z. y Volk, H. A. (2020). A multicenter randomized controlled trial of medium-chain triglyceride dietary supplementation on epilepsy in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(3), 1248-1259. <https://doi.org/10.1111/jvim.15756>
- Berk, B. A., Packer, R. M. A., Law, T. H. y Volk, H. A. (2018). Investigating owner use of dietary supplements in dogs with idiopathic epilepsy. *Research in Veterinary Science*, 119, 276-284. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2018.07.004>
- Berk, B. A., Packer, R. M. A., Law, T. H., Wessmann, A., Bathen-Nöthen, A., Jokinen, T. S., Knebel, A., Tipold, A., Pelligand, L. y Volk, H. A. (2019). A double-blinded randomised dietary supplement crossover trial design to investigate the short-term influence of medium chain fatty acid (MCT) supplement on canine idiopathic epilepsy: Study protocol.

BMC Veterinary Research, 15(1), 181. <https://doi.org/10.1186/s12917-019-1915-8>

- Bhatti, S. F. M., De Risio, L., Muñana, K., Penderis, J., Stein, V. M., Tipold, A., Berendt, M., Farquhar, R. G., Fischer, A., Long, S., Löscher, W., Mandigers, P. J. J., Matiasek, K., Pakozdy, A., Patterson, E. E., Platt, S., Podell, M., Potschka, H., Rusbridge, C. y Volk, H. A. (2015). International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: Medical treatment of canine epilepsy in Europe. *BMC Veterinary Research*, 11(1), 176. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0464-z>
- Charalambous, M., Brodbelt, D. y Volk, H. A. (2014). Treatment in canine epilepsy - A systematic review. *BMC Veterinary Research*, 10(1), 257. <https://doi.org/10.1186/s12917-014-0257-9>
- Charalambous, M., Van Ham, L., Broeckx, B. J. G., Roggeman, T., Carrette, S., Vonck, K., Kervel, R. R., Cornelis, I. y Bhatti, S. F. M. (2020). Repetitive transcranial magnetic stimulation in drug-resistant idiopathic epilepsy of dogs: A noninvasive neurostimulation technique. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(6), 2555-2561. <https://doi.org/10.1111/jvim.15919>
- Csernyus, B., Szabó, Á., Zátonyi, A., Hodován, R., Lázár, C., Fekete, Z., Eröss, L. y Pongrácz, A. (2020). Recent antiepileptic and neuroprotective applications of brain cooling. *Seizure*, 82, 80-90. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.09.018>
- Dawit, S. y Crepeau, A. Z. (2020). When Drugs Do Not Work: Alternatives to Antiseizure Medications. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 20(9), 1-8. <https://doi.org/10.1007/s11910-020-01061-3>
- Erlen, A., Potschka, H., Volk, H. A., Sauter-Louis, C. y O'Neill, D. G. (2020). Seizures in dogs under primary veterinary care in the United Kingdom: Etiology, diagnostic testing, and clinical management. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(6), 2525-2535. <https://doi.org/10.1111/jvim.15911>
- Franco, V., Bialer, M. y Perucca, E. (2021). Cannabidiol in the treatment of epilepsy: Current evidence and perspectives for further research. *Neuropharmacology*, 185(11), 108442. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108442>
- Golub, V. y Reddy, D. S. (2021). Cannabidiol Therapy for Refractory Epilepsy and Seizure Disorders. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1264, 93-110. https://doi.org/10.1007/978-3-030-57369-0_7
- Hasegawa, D. (2016). Diagnostic techniques to detect the epileptogenic zone: Pathophysiological and presurgical analysis of epilepsy in dogs and cats. *Veterinary Journal*, 215, 64-75. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.03.005>

- Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Hauser, W. A., Mathern, G., Moshé, S. L., Perucca, E., Wiebe, S. y French, J. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, *51*(6), 1069-1077. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>
- Law, T. H., Davies, E. S. S., Pan, Y., Zanghi, B., Want, E. y Volk, H. A. (2015). A randomised trial of a medium-chain TAG diet as treatment for dogs with idiopathic epilepsy. *British Journal of Nutrition*, *114*(9), 1438-1447. <https://doi.org/10.1017/S000711451500313X>
- Law, T. H., Volk, H. A., Pan, Y., Zanghi, B. y Want, E. J. (2018). Metabolic perturbations associated with the consumption of a ketogenic medium-chain TAG diet in dogs with idiopathic epilepsy. *British Journal of Nutrition*, *120*(5), 484-490. <https://doi.org/10.1017/S0007114518001617>
- Lindig, A. M., McGreevy, P. D. y Crean, A. J. (2020). Musical dogs: A review of the influence of auditory enrichment on canine health and behavior. *Animals*, *10*(1), 127. <https://doi.org/10.3390/ani10010127>
- Long, S., Frey, S., Freestone, D. R., Lechevoir, M., Stypulkowski, P., Giftakis, J. y Cook, M. (2014). Placement of deep brain electrodes in the dog using the brainsight frameless stereotactic system: A pilot feasibility study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *28*(1), 189-197. <https://doi.org/10.1111/jvim.12235>
- Manford, M. (2017). Recent advances in epilepsy. *Journal of Neurology*, *264*(8), 1811-1824. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8394-2>
- Martlé, V., Peremans, K., Raedt, R., Vermeire, S., Vonck, K., Boon, P., Van Ham, L., Tshamala, M., Caemaert, J., Dobbeleir, A., Duchateau, L., Waelbers, T., Gielen, I. y Bhatti, S. (2014). Regional brain perfusion changes during standard and microburst vagus nerve stimulation in dogs. *Epilepsy Research*, *108*(4), 616-622. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.02.004>
- Martlé, V., Van Ham, L., Raedt, R., Vonck, K., Boon, P. y Bhatti, S. (2014). Non-pharmacological treatment options for refractory epilepsy: An overview of human treatment modalities and their potential utility in dogs. *Veterinary Journal*, *199*(3), 332-339. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.09.055>
- Masino, S. A., Freedgood, N. R., Reichert, H. R., Director, C. J., Whittemore, V. H. y Zupec-Kania, B. (2019). Dietary intervention for canine epilepsy: Two case reports. *Epilepsia Open*, *4*(1), 193-199. <https://doi.org/10.1002/epi4.12305>
- Matthews, H., Granger, N., Wood, J. y Skelly, B. (2012). Effects of essential fatty acid supplementation in dogs with idiopathic epilepsy: A clinical trial. *Veterinary Journal*,

191(3), 396-398. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.04.018>

- McGrath, S., Bartner, L. R., Rao, S., Packer, R. A. y Gustafson, D. L. (2019). Randomized blinded controlled clinical trial to assess the effect of oral cannabidiol administration in addition to conventional antiepileptic treatment on seizure frequency in dogs with intractable idiopathic epilepsy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 254(11), 1301-1308. <https://doi.org/10.2460/javma.254.11.1301>
- Molina, J., Jean-Philippe, C., Conboy, L., Añor, S., De La Fuente, C., Wrzosek, M. A., Spycher, A., Luchsinger, E., Wenger-Riggenbach, B., Montoliu, P., Gandini, G., Menchetti, M., Ribeiro, J. C., Varejão, A., Ferreira, A., Zanghi, B. y Volk, H. A. (2020). Efficacy of medium chain triglyceride oil dietary supplementation in reducing seizure frequency in dogs with idiopathic epilepsy without cluster seizures: A non-blinded, prospective clinical trial. *Veterinary Record*, 187(9), 356. <https://doi.org/10.1136/vr.105410>
- Muñana, K. R., Zhang, D. y Patterson, E. E. (2010). Placebo effect in canine epilepsy trials. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(1), 166-170. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0407.x>
- Muñana, K. R. (2013). Management of refractory epilepsy. *Topics in Companion Animal Medicine*, 28(2), 67-71. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2013.06.007>
- Muñana, K. R., Vitek, S. M., Tarver, W. B., Saito, M., Skeen, T. M., Sharp, N. J. H., Olby, N. J. y Haglund, M. M. (2002). Use of vagal nerve stimulation as a treatment for refractory epilepsy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221(7), 977-983. <https://doi.org/10.2460/javma.2002.221.977>
- Packer, R. M. A., Shihab, N. K., Volk, H. A. y Torres, B. B. J. (2015). Short Communication Responses to successive anti-epileptic drugs in canine idiopathic epilepsy. *Veterinary Record*, 176(8), 203. <https://doi.org/10.1136/vr.102934>
- Packer, R. M. A., Law, T. H., Davies, E., Zanghi, B., Pan, Y. y Volk, H. A. (2016). Effects of a ketogenic diet on ADHD-like behavior in dogs with idiopathic epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 55, 62-68. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.11.014>
- Parakh, M. y Katewa, V. (2014). Non-Pharmacologic Management of Epilepsy. *Indian Journal of Pediatrics*, 81(10), 1073-1080. <https://doi.org/10.1007/s12098-014-1519-z>
- Pilla, R., Law, T. H., Pan, Y., Zanghi, B. M., Li, Q., Want, E. J., Lidbury, J. A., Steiner, J. M., Suchodolski, J. S. y Volk, H. A. (2020). The Effects of a Ketogenic Medium-Chain Triglyceride Diet on the Feces in Dogs With Idiopathic Epilepsy. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 541547. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.541547>
- Podell, M., Volk, H. A., Berendt, M., Löscher, W., Muñana, K., Patterson, E. E. y Platt, S. R.

- (2016). 2015 ACVIM Small Animal Consensus Statement on Seizure Management in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(2), 477-490. <https://doi.org/10.1111/jvim.13841>
- Robinson, K., Platt, S., Stewart, G., Reno, L., Barber, R. y Boozer, L. (2020). Feasibility of Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation (gammaCore VET™) for the Treatment of Refractory Seizure Activity in Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 569739. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.569739>
- Rotolo, M. C., Graziano, S., Pellegrini, M., Corlazzoli, D., Antinori, L., Porcarelli, L. y Pichini, S. (2017). Simple and fast gas-chromatography mass spectrometry assay to assess delta 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol in dogs treated with medical cannabis for canine epilepsy. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 18(10), 821-827. <https://doi.org/10.2174/1389201018666171122115815>
- Royaux, E., Van Ham, L., Broeckx, B. J. G., Van Soens, I., Gielen, I., Deforce, D. y Bhatti, S. F. M. (2017). Phenobarbital or potassium bromide as an add-on antiepileptic drug for the management of canine idiopathic epilepsy refractory to imepitoin. *Veterinary Journal*, 220, 51-54. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.01.002>
- Scorza, F. A., Cavalheiro, E. A., Arida, R. M., Terra, V. C., Scorza, C. A., Ribeiro, M. O. y Cysneiros, R. M. (2009). Positive impact of omega-3 fatty acid supplementation in a dog with drug-resistant epilepsy: A case study. *Epilepsy and Behavior*, 15(4), 527-528. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.05.013>
- Sharma, A. K., Rani, E., Waheed, A. y Rajput, S. K. (2015). Pharmacoresistant Epilepsy: A Current Update on Non-Conventional Pharmacological and Non-Pharmacological Interventions. *Journal of Epilepsy Research*, 5(1), 1-8. <https://doi.org/10.14581/jer.15001>
- Sondhi, V. y Sharma, S. (2020). Non-Pharmacological and Non-Surgical Treatment of Refractory Childhood Epilepsy. *Indian Journal of Pediatrics*, 87(12), 1062-1069. <https://doi.org/10.1007/s12098-019-03164-3>
- Stabile, F., van Dijk, J., Barnett, C. R. y De Risio, L. (2019). Epileptic seizure frequency and semiology in dogs with idiopathic epilepsy after initiation of imepitoin or phenobarbital monotherapy. *Veterinary Journal*, 249, 53-57. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.05.007>
- Thomas, W. B. (2010). Idiopathic Epilepsy in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 40(1), 161-179. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2009.09.004>
- Tipold, A., Keefe, T. J., Löscher, W., Rundfeldt, C. y de Vries, F. (2015). Clinical efficacy and safety of imepitoin in comparison with phenobarbital for the control of idiopathic epilepsy

in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 38(2), 160-168.
<https://doi.org/10.1111/jvp.12151>

von Wrede, R., Helmstaedter, C. y Surges, R. (2021). Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy.
Clinical Drug Investigation, 41, 211-220. <https://doi.org/10.1007/s40261-021-01003-y>