

Tratamiento de la epilepsia idiopática canina (II)



La epilepsia idiopática (EI) es la causa más frecuente de convulsiones en perros. Por tanto, el veterinario de pequeños animales se enfrenta frecuentemente a la necesidad de prescribir anticonvulsivos. Para poder optimizar el tratamiento anticonvulsivo, es necesario tener unos conocimientos básicos pero claros de las diferentes medicaciones antiepilépticas disponibles. El objetivo de la segunda y tercera parte de esta serie de artículos sobre El canina es revisar las medicaciones anticonvulsivas disponibles para su tratamiento, así como responder a una serie de cuestiones prácticas relacionadas con el manejo de estas medicaciones.

El tratamiento de la epilepsia idiopática (EI) se basa en el uso de anticonvulsivos. Para poder optimizar el uso de estas medicaciones es necesario conocer las características particulares de cada medicación, monitorizar los niveles séricos en el caso de los anticonvulsivos en los que sea necesario, saber cómo y cuándo ajustar las dosis, y comunicar y educar al

propietario acerca de cuáles son los objetivos de la terapia anticonvulsiva.

El objetivo del tratamiento anticonvulsivo debe alcanzar un equilibrio entre minimizar (o eliminar si es posible) las crisis y mantener una buena calidad de vida del paciente. La eliminación completa de las convulsiones no suele ser un objetivo realista. Los objetivos

más realistas son la disminución de la frecuencia, duración y severidad de las mismas, con un nivel de efectos secundarios de los anticonvulsivos que sea leve o aceptable.

Las siguientes preguntas se plantean frecuentemente en la clínica diaria cuando nos enfrentamos a un caso con supuesta EI:

1. ¿Cuándo empezar a tratar?
2. ¿Qué anticonvulsivo elegir?
3. ¿Cuándo y cómo debo añadir otro anticonvulsivo?
4. ¿Cuándo y cómo debo retirar un anticonvulsivo?

1. ¿Cuándo empezar a tratar con anticonvulsivos?

Generalmente, se recomienda iniciar tratamiento anticonvulsivo en aquellos perros con EI que han tenido dos o más ataques en un periodo de seis meses o menos; en animales con ataques en racha o estado epiléptico; cuando el periodo entre convulsiones está disminuyendo progresivamente o la severidad de las mismas va en aumento, y/o cuando el periodo post-ictal es prolongado (> 24 horas) o severo (ej. agresividad, ceguera).

Por supuesto, también se recomienda el tratamiento anticonvulsivo en casos de epilepsia estructural y si el primer ataque sucede en el mes posterior a un traumatismo craneoencefálico.

2. ¿Qué anticonvulsivo elegir?

El anticonvulsivo ideal no existe y todos los anticonvulsivos disponibles hasta la fecha tienen ventajas e inconvenientes. Lo ideal es conocer las características básicas de los principales anticonvulsivos comercializados para así poder decidir cuál es la mejor opción para cada paciente.

A la hora de elegir un anticonvulsivo deben tenerse en cuenta factores que dependen de la propia medicación anticonvulsiva (frecuencia de administración, tiempo que tarda en actuar, posibles interacciones con otras medicaciones que el animal pueda estar tomando, efectos secundarios), factores relacionados con el paciente (presencia de otras enfermedades concomitantes) y factores dependientes del propietario (estilo de vida, situación económica).

En líneas generales, los mecanismos de acción de los anticonvulsivos pueden dividirse entre aquellos que disminuyen la neurotransmisión excitatoria (mediada por glutamato), aquellos que aumentan la neurotransmisión inhibitoria (mediada por GABA) y aquellos que modulan el paso de cationes (Ca^{2+} , Na^{+}) a través de las membranas neuronales.

Tradicionalmente, el tratamiento anticonvulsivo a largo plazo de la EI canina se ha basado en el fenobarbital y el bromuro potásico (KBr). Durante los últimos 15-20 años, se han desarrollado nuevos anticonvulsivos como la zonisamida, la gabapentina, el topiramato, el felbamato, la imepitoína, el levetiracetam, la rufinamida o la lacosamida.

A continuación, se detalla la información sobre dos de los principales anticonvulsivos utilizados en el tratamiento de la epilepsia canina: fenobarbital y bromuro potásico. La tercera parte de esta serie de artículos revisará otros anticonvulsivos de uso habitual, incluidos la imepitoína, el levetiracetam, la zonisamida y la gabapentina; además, dará respuesta a las preguntas tres y cuatro que se presentaron al inicio de este artículo.

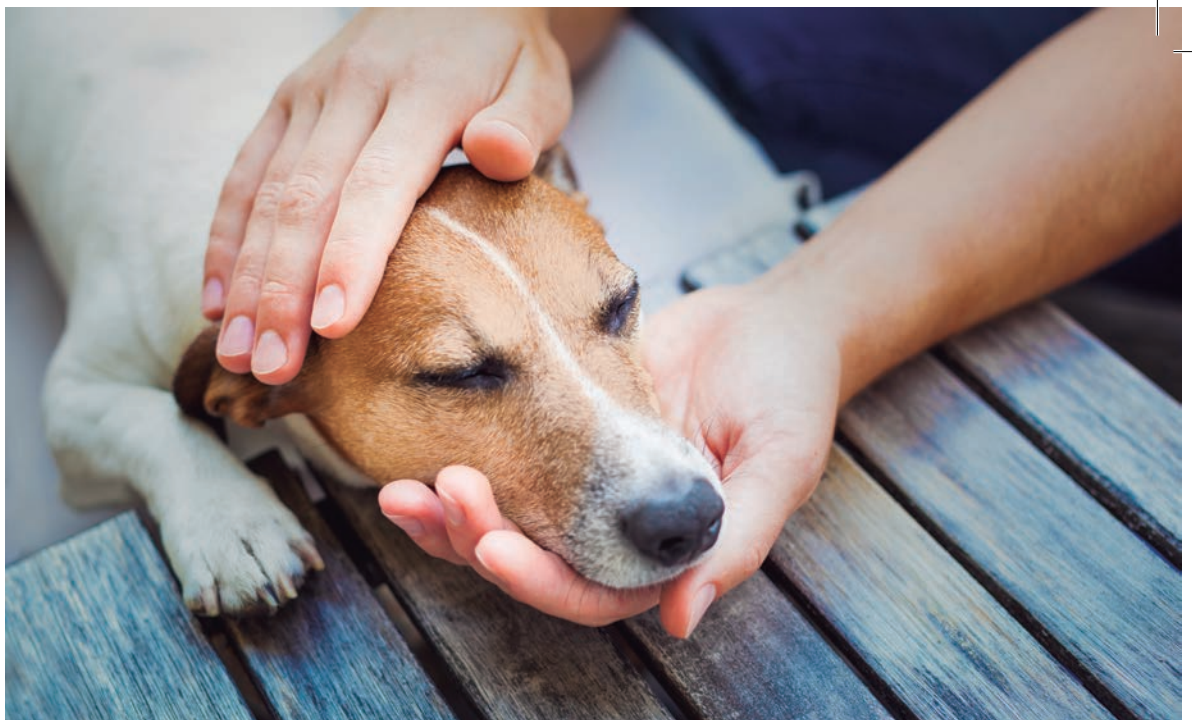
Fenobarbital

- Tipo de medicación: barbitúrico.
- Mecanismo de acción: aumenta la conducción de tipo inhibitoria mediada por Cl^{-} y GABA, disminuye la excitación neuronal asociada a glutamato y disminuye el flujo de calcio hacia las neuronas.
- Metabolismo casi exclusivamente hepático a través del sistema microsomal hepático citocromo P450 con una pequeña parte de excreción renal.
- Capaz de autoinducir su propio metabolismo hepático (con el tiempo, el hígado metaboliza la medicación cada vez más rápido, lo que puede generar tolerancia metabólica).
- Al inducir la actividad del sistema microsomal hepático, puede afectar al metabolismo de otras medicaciones que se metabolicen por esta vía.
- Buena biodisponibilidad (~90%).
- Absorción rápida (~2 horas) con la máxima absorción a las 4-8 horas de la administración.
- Vida media de eliminación ~ 2-3 días.
- Niveles estables en sangre ~ 2-3 semanas.
- Disponible para administración oral y parenteral (IV, IM).
- Efectivo en el control de convulsiones en aproximadamente el 80% de los perros con EI, siempre que los niveles se mantengan en el rango terapéutico de 23-30 $\mu g/ml$.
- Dosis inicial recomendada para perros: 2.5-3 mg/kg/12 horas.
- Los niveles séricos deben medirse 15-20 días después de iniciar el tratamiento y de cada ajuste de dosis.
- Niveles séricos terapéuticos que indican la mayoría de laboratorios: 15-40 $\mu g/ml$.
- Niveles séricos terapéuticos ideales para un perro con EI: 23-30 $\mu g/ml$ (niveles por debajo de 20 no suelen ser efectivos y niveles por encima de 35 se asocian a un mayor riesgo de hepatotoxicidad).
- Una vez que se han alcanzado niveles estables en sangre, los niveles de fenobarbital no fluctúan de manera importante a lo largo del día en un 91% de perros, con lo que el nivel sérico puede medirse en cualquier momento del día (sin necesidad de que sean niveles valle).
- Los ajustes de dosis siempre deben de realizarse en función de los niveles séricos.
- Afecta al eje tiroideo, disminuye los niveles de T4 total y T4 libre y aumenta los niveles de TSH, aunque no origina síntomas clínicos de hipotiroidismo.
- El fenobarbital no parece alterar las pruebas de función adrenal.
- Efectos secundarios comunes: polidipsia, poliuria, polifagia, sedación y ataxia. La sedación y la ataxia suelen ser autolimitantes y transitorias, es decir, suelen producirse únicamente durante los primeros días de tratamiento. Sin embargo, la polidipsia, poliuria y polifagia suelen ser efectos secundarios a largo plazo.
- Efecto adversos idiosincráticos y poco comunes: hepatotoxicidad aguda, alteraciones hematológicas (citopenias), dermatitis necrótica superficial, pancreatitis, disquinesias, ansiedad. La mayoría de estos efectos adversos son reversibles siempre que se interrumpa a tiempo el tratamiento con fenobarbital.

- El aumento de transaminasas hepáticas, concretamente de la fosfatasa alcalina (ALP), es relativamente frecuente en perros que reciben fenobarbital. Esto no significa necesariamente que se esté produciendo un fallo hepático, ya que este aumento podría deberse a un efecto inductor del fenobarbital sobre esta enzima. Existe una mayor probabilidad de lesión hepática real en aquellos casos en los que existe un aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) superior al aumento de la ALP. Si existe la duda acerca de si hay una disfunción hepática real o no, deben realizarse análisis de sangre específicos de función hepática (ácidos biliares en ayunas y postprandiales).
- Coste del fenobarbital: bajo.
- Monitorización: los niveles séricos deben realizarse entre 15-20 días tras el inicio de tratamiento y 15-20 días después de cada cambio de dosis. Una vez que se han alcanzado niveles de fenobarbital estables en sangre, se recomienda revisar los niveles séricos cada seis meses. También se recomienda revisar el hemograma y bioquímica completos a los 15-20 días tras iniciar el tratamiento, junto al primer nivel. Después, revisar hemograma y bioquímica al mes tres de tratamiento y, posteriormente, de forma periódica cada seis meses.

Bromuro potásico (KBr)

- Tipo de compuesto químico: sal halógena inorgánica.
- Mecanismo de acción: genera hiperpolarización de las membranas neuronales al atravesar el bromuro los canales iónicos de Cl⁻.
- En la mayoría de los países europeos está aprobado como tratamiento adyuvante para perros con El.
- Como primera opción de tratamiento, es menos efectivo que el fenobarbital, pero tiene un efecto sinérgico cuando se añade al fenobarbital.
- Excreción renal y reabsorción tubular. No sufre metabolismo hepático.
- Biodisponibilidad ~ 46%.
- Vida media de eliminación ~ 3-4 semanas.
- Niveles estables en sangre ~ 3-4 meses.
- Disponible como formulación oral.
- Dosis: 30-40 mg/kg/24 horas.
- Niveles séricos terapéuticos: 1000-3000 mg/l. En monoterapia, se recomienda alcanzar niveles de 2000-3000 mg/l. Si se combina con fenobarbital, se recomiendan niveles de 1000-2000 mg/l.
- Los ajustes de dosis deben de realizarse en función de los niveles séricos.
- Puesto que el KBr es una sal halogenada y sufre reabsorción tubular a nivel del riñón, el contenido de sal (NaCl) de la dieta puede afectar a su reabsorción renal ya que el cloro de la sal compite con la absorción del bromuro. El riñón reconoce como similares



la estructura del KBr y del cloro ingerido con la dieta y tiende a reabsorber el cloro y a excretar el bromuro. Por ello, los animales que reciben tratamiento con KBr deben de ingerir siempre el mismo tipo de dieta, para que los niveles de sal estén siempre lo más estables posibles. No es necesario cambiar a estos pacientes a una dieta baja en sal. Lo realmente importante es evitar cambios bruscos de dieta, así como evitar las comidas ricas en sal (patatas fritas, salchichas, pizza), que puedan causar caídas bruscas de los niveles de bromuro en sangre.

- Por la misma razón, en las bioquímicas sanguíneas de los perros que toman bromuro suele producirse una "pseudohiperclorémia", ya que la máquina de analíticas lee el bromuro sanguíneo como si fuera cloro (Cl), por su similitud estructural.
- El KBr no causa problemas renales pero, si un perro que recibe KBr desarrolla insuficiencia renal, se recomienda reducir los niveles de KBr para evitar que se produzca toxicidad por bromuro.
- Efectos adversos comunes: polidipsia, poliuria, polifagia, sedación y ataxia (la sedación y la ataxia suelen ser autolimitantes y transitorias durante los primeros días de tratamiento), rigidez de las extremidades posteriores, vómitos.
- Efectos adversos menos frecuentes: pancreatitis, hiperactividad, prurito, agresividad, tos.
- En aquellos perros que vomitan con bromuro, se recomienda administrar la medicación después de la comida y/o dividir la dosis diaria en dos tomas.
- Coste: relativamente bajo.
- Monitorización: realizar un nivel sérico, hemograma y bioquímica a los tres meses de empezar el tratamiento. Una vez que se obtienen niveles terapéuticos estables de KBr en sangre, se recomienda obtener nivel sérico, hemograma y bioquímica cada seis meses. Igualmente, se recomienda obtener un nivel sérico de KBr tres meses después de cada cambio de dosis. 🐾

*Autora: Paula Martín Vaquero
DVM, PhD, Diplomate ACVIM (Neurology)*

El artículo seguirá con la tercera parte en el próximo número de IM Veterinaria. Para consultar la bibliografía, contactar con la editorial.