

Epilepsia Canina: Manejo Actual y Avances Nutricionales





Índice

4	Visión de conjunto de la epilepsia
6	Diagnóstico de la epilepsia
8	Tratamiento de la epilepsia
12	Efecto de la epilepsia sobre la calidad de vida
13	Efecto de la epilepsia sobre el metabolismo cerebral de la energía
14	Triglicéridos de cadena media, una fuente alternativa de energía para el metabolismo cerebral de la energía
16	Dieta con triglicéridos de cadena media para el manejo de la epilepsia
17	Triglicéridos de cadena media, un mecanismo de acción novedoso para la epilepsia
18	Estudio clínico
20	Resumen
21	Bibliografía



Introducción

La epilepsia canina es un hallazgo frecuente en la clínica generalista, y es habitual tener que referir los pacientes refractarios a especialistas. La mayoría de clínicos veterinarios comparten la experiencia de tener varios perros que, a pesar de haber utilizado varios de los fármacos antiepilépticos disponibles, siguen teniendo crisis epilépticas con una frecuencia variable y sufren efectos adversos que limitan su calidad de vida.

Mientras que los fármacos antiepilépticos son el patrón de oro del tratamiento de la epilepsia canina, la nutrición puede tener un papel en el manejo de esta enfermedad. Investigaciones recientes han demostrado que la administración de una dieta que contiene triglicéridos de cadena media a perros epilépticos resulta en una disminución significativa de la actividad convulsiva. Este estudio aleatorio, con control con placebo, doble ciego, cruzado, con una dieta con aceite con TCM, confirmó que debería considerarse una nutrición especialmente ajustada que contenga TCM como tratamiento auxiliar del tratamiento veterinario en perros epilépticos⁶¹.

Visión de conjunto de la epilepsia

La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica común, que afecta a entre un 0,5 y 0,75% de los perros de la población general, pero que afecta de forma considerablemente superior a razas predisuestas¹⁻⁴.

La epilepsia se caracteriza típicamente por dos o más crisis epilépticas no provocadas que ocurren con al menos 24h de diferencia.^{5,6} La epilepsia idiopática (EI) es la forma más común. Puede ser de origen genético, especialmente en ciertas razas de perros^{1-4,7} (**Tabla 1**), pero también engloba crisis epilépticas donde la causa subyacente es desconocida. Otras causas de epilepsia incluyen patología cerebral o intracraneal incluyendo lesiones vasculares, inflamatorias, infecciosas, neoplásicas, degenerativas o lesiones del desarrollo, colectivamente llamadas "epilepsia estructural". Una tercera causa de crisis epilépticas a menudo incluida dentro del área de la epilepsia son las crisis reactivas o inducidas. Estas crisis tienen causas extracraneales de etiología tóxica o metabólica¹. Si ninguna de estas causas físicas puede ser identificada, la epilepsia se caracteriza como idiopática.

La epilepsia también es un riesgo importante para la salud y bienestar de los perros. Esta enfermedad tiene un inicio mayoritariamente temprano (muchos perros tienen su primera crisis epiléptica entre el primer y el tercer año de edad) y dura toda la vida⁹, además suele requerir medicación crónica^{10,11}.

Un artículo de revisión reciente¹² subrayó que los perros con epilepsia están en riesgo no solo de una calidad de vida reducida sino también de una vida menos duradera. Además, la calidad de vida puede estar

más alterada en algunos epilépticos por el desarrollo de comorbilidades tales como la ansiedad y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), efectos adversos de los fármacos antiepilépticos (FAE), complicaciones por FAE y muerte temprana¹³⁻¹⁷. Entre un 20 y 60% de los perros con epilepsia idiopática (EI) se someten a eutanasia como consecuencia directa de esta enfermedad y/o de los efectos secundarios de los FAE¹⁸. En una subpoblación de perros con EI, la gravedad y frecuencia de las crisis epilépticas se incrementa con el tiempo¹⁹.

Una densidad muy elevada de crisis epilépticas y una actividad convulsiva prolongada (estado epiléptico) están asociados a un pronóstico reservado y pueden causar posibles daños cerebrales y muerte.

El tiempo medio de supervivencia tras el diagnóstico de EI varía en función del estudio, desde 1,5 a 5,6 años, con supervivencias individuales después del diagnóstico que van desde 1 día a 9,2 años^{3,14,20}.

La remisión completa de las crisis epilépticas, definida como la ausencia de crisis durante más de 3 años con o sin FAE, se consiguió en solo 10 de 78 (13%) perros con epilepsia idiopática en un estudio²⁰ y en el 15% de los perros en otro estudio¹⁴. Aunque hay varios fármacos disponibles para el tratamiento de la epilepsia, se necesitan mejoras en las opciones de atención de los perros epilépticos.

Las crisis epilépticas están causadas por una hipersincronización anómala de la actividad eléctrica de las neuronas del cerebro ("tormenta eléctrica en el cerebro") que afecta a una área focal en una sola sección

del cerebro (crisis focal) o a múltiples áreas en ambos hemisferios cerebrales (crisis generalizada)⁵. La manifestación de las crisis epilépticas puede ser muy variable, pero implica la aparición transitoria de signos caracterizados por cambios musculares, neurovegetativos, cognitivos o del comportamiento^{5,7}. Quizás las crisis epilépticas musculares o motoras son las más identificables, pero pueden tener un aspecto parecido a manifestaciones de otros trastornos episódicos⁸. Además, hay otras causas de crisis además de la epilepsia. Es, por tanto, importante realizar pruebas diagnósticas apropiadas para confirmar el diagnóstico de epilepsia.

Tabla 1: Tasa de incidencia de epilepsia por razas entre 665.249 perros asegurados, mostrando las 15 razas con la mayor tasa de incidencia. (Adaptado de Heske 2014³)

Raza	Tasa de incidencia por 10.000 perros-años en riesgo
Bóxer	60,3
Border terrier	37,2
Cavalier King Charles Spaniel	31,1
Labrador Retriever	29,3
Caniche, mediano y miniatura	27,5
Yorkshire terrier	25,4
Rottweiler	24,3
Papillón	23,4
Beagle	22,6
Schnauzer miniatura	22,5
Boyero de montaña bernés	20,9
Caniche estándar	20,9
Border collie	20,0
Pastor de Shetland	19,6
Retriever de pelo liso	19,2



Diagnóstico de la epilepsia

El diagnóstico de epilepsia comienza con la descripción del propietario al veterinario de los signos clínicos de una crisis epiléptica en su perro. Quizás las crisis epilépticas musculares o motoras son la forma más identificable de epilepsia, pero a veces pueden confundirse con otros trastornos episódicos⁸. Además, existen otras causas subyacentes de crisis convulsivas, por lo que es importante realizar las pruebas diagnósticas apropiadas antes de llegar al diagnóstico de epilepsia (Fig 1).

El diagnóstico preliminar de epilepsia puede basarse en la historia del paciente, reseña y hallazgos del examen neurológico. En varias razas existe una predisposición genética a la epilepsia idiopática, y la historia familiar de epilepsia incrementa el riesgo de sufrirla. Sin embargo, esto no basta para el diagnóstico⁹. La mayoría de los perros con epilepsia idiopática sufren su primera crisis epiléptica entre el año y los 7 años de edad, a menudo estando en reposo¹. Los perros con epilepsia idiopática son más proclives a tener crisis generalizadas, con la presentación focal siendo menos común¹.

Es de gran importancia para la confirmación del diagnóstico el hecho que haya sufrido una crisis epiléptica, y no otro problema tal y como un síncope, narcolepsia, o temblores periféricos^{1,8}. Las crisis epilépticas generalizadas suelen durar menos de 5 minutos y suelen ir seguidas de un periodo postictal de desorientación, sed, hambre, intranquilidad o cambios en el comportamiento⁹. Durante una crisis epiléptica suele observarse alteración de la conciencia, temblores musculares orofaciales, signos neurovegetativos y convulsiones⁸. En algunos casos puede ser útil que el propietario grave un video durante el episodio.

El Grupo Veterinario Internacional de Trabajo sobre Epilepsia⁸ ha creado un cuestionario estandarizado para los propietarios de perros con trastornos convulsivos, y puede descargarse en el siguiente enlace:

► <http://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12917-015-0462-1>

Una vez determinado que ha habido una crisis epiléptica, debería realizarse un hemograma, perfil de bioquímica sérica y análisis completo de orina para ayudar a descartar cualquier causa metabólica subyacente^{1,8}. También puede ser recomendable realizar pruebas adicionales tales como ácidos biliares, perfil tiroideo, y/o cocientes glucosa/insulina⁹. También es importante un examen neurológico minucioso. Los elementos clave son la evaluación de marcha y postura, estado mental, reflejos medulares y craneales, y palpación de la columna¹. Esto puede ayudar a descartar posibles causas de una actividad convulsiva. Los perros con lesiones estructurales suelen presentar anomalías en el examen neurológico, que pueden ser simétricas o asimétricas dependiendo de la localización de la lesión⁹. Los perros con crisis reactivas o metabólicas suelen exhibir evidencias de afectación difusa, bilateral, y a veces simétrica, del prosencéfalo⁹. Los perros con epilepsia idiopática suelen tener exámenes neurológicos normales durante el periodo interictal, pero pueden exhibir defectos significativos hasta 48 horas después de una crisis, por lo que es importante evaluar o reevaluar al animal al menos 48 después de haber terminado los cambios comportamentales relacionados con la crisis¹.

Si hay anomalías neurológicas fuera de las crisis y fase postictal, puede sospecharse de una lesión

estructural. En este caso, estaría indicada una resonancia magnética (RM) o análisis del líquido cefalorraquídeo. Si el paciente es refractario a la medicación, deben recomendarse pruebas adicionales, incluyendo la RM^{1,8}. Por último, es

necesario realizar una RM en cualquier perro que experimente su primera crisis epiléptica antes de cumplir 6 meses o después de los 6 años de edad, o que haya sufrido estado epiléptico o crisis en racimos (clusters)⁸.

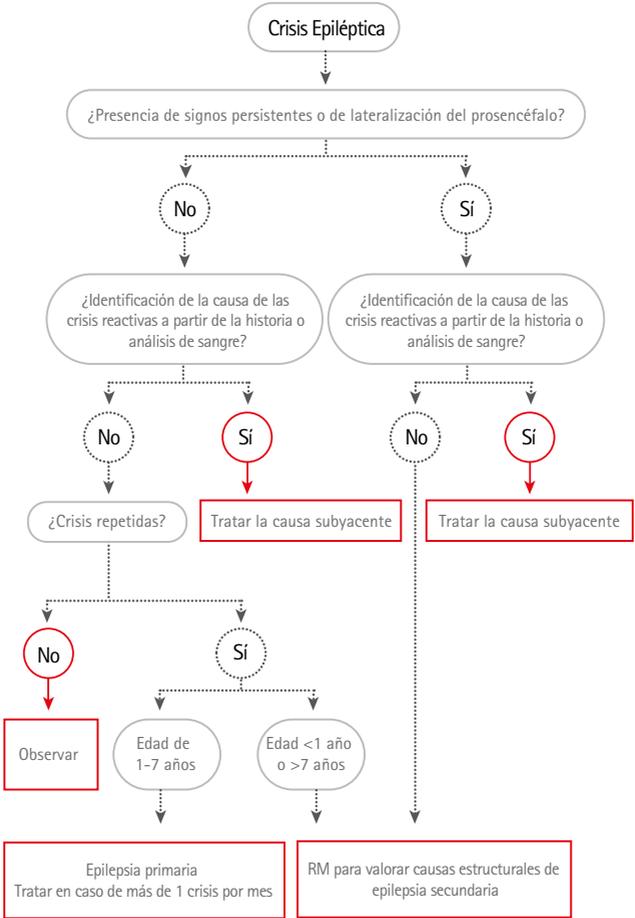


Fig 1: Algoritmo diagnóstico para el paciente con crisis convulsivas

Tratamiento de la epilepsia

El objetivo del tratamiento de la epilepsia es reducir o eliminar las crisis y mejorar la calidad de vida del paciente y sus propietarios²¹.

Desde un punto de vista médico, se considera que un tratamiento es satisfactorio cuando se consigue una reducción de al menos el 50% de la frecuencia de las crisis^{2,22}. Lamentablemente, solo entre el 60 y 80% de los pacientes responde de forma adecuada al tratamiento²¹. Los motivos de la actividad convulsiva refractaria pueden dividirse en 3 variables principales: Problemas relacionados con la enfermedad, con el fármaco o con el paciente²¹. Ejemplos de esto serían una enfermedad cerebral no diagnosticada (p.ej una relación con un traumatismo craneal), el desarrollo de tolerancia al fármaco o cambios en la absorción diaria del fármaco con el tiempo, o las diferencias relacionadas con el paciente tales como los polimorfismos genéticos. Deben tenerse en cuenta todas ellas en pacientes

>50% resolución = respuesta positiva al tratamiento



Aproximadamente 2/3 de los perros con El sigue experimentando crisis a pesar de los FAE. ²⁴⁻²⁶



Alrededor del 20-30% sigue sin controlarse de forma adecuada (<50% de reducción de la frecuencia de las crisis) a pesar de la utilización de los FAE estándar fenobarbital y/o bromuro potásico. ²⁷⁻²⁹

que no responden al tratamiento o dejan de responder con el tiempo.

Un fármaco antiepiléptico (FAE) ideal tendría una eficacia excelente, un elevado índice terapéutico, pocos efectos secundarios posibles, y una farmacocinética que permitiera dosificarlo una o dos veces al día²¹. Aunque existen varios FAE disponibles para el tratamiento de la epilepsia canina, actualmente no existen fármacos "ideales". Por tanto, los veterinarios deben sopesar los beneficios y efectos secundarios de cada uno de los fármacos y la respuesta al tratamiento antes de decidir el mejor protocolo para cada paciente¹¹.

Los fármacos pueden utilizarse solos (monoterapia) o en combinación con otros FAE para intentar controlar la epilepsia refractaria y reducir las dosis para controlar los efectos adversos. Dos revisiones recientes de los FAE caninos indicaban que es probable que el fenobarbital, la imepitoína y el bromuro potásico orales sean efectivos para el tratamiento de la epilepsia idiopática, y que los datos para los otros fármacos son insuficientes o sugieren su falta de eficacia^{2,11}. El tratamiento satisfactorio de la epilepsia idiopática, definido como una reducción superior al 50% de la actividad convulsiva, se consiguió en el 82% de los perros tratados con fenobarbital, aunque un 31% consiguió no tener crisis pero un 15% no mostró mejoría¹¹. Un solo estudio con bromuro potásico indicó que el 74% de los perros epilépticos mostraba >50% de reducción de las crisis y que un 52% no tenía crisis durante los 6 meses del estudio. La imepitoína, cuyo uso en perros está aprobado en Australia y Europa, pero no en los EE.UU., demostró ser tan efectiva como el fenobarbital pero con una menor incidencia de efectos adversos tales como somnolencia, ataxia, polidipsia e hiperfagia¹¹.

Todos los FAE actualmente disponibles tienen efectos adversos tales como polifagia, ganancia de peso, polidipsia, poliuria, intranquilidad, letargo y ataxia^{15,23}. Los efectos adversos pueden ser transitorios o persistentes y pueden reducir la calidad de vida. De hecho, los efectos indeseables de los FAE son una de las razones principales de disminución de la calidad de vida citadas por los propietarios^{15,17}.

La frecuencia elevada de crisis y el tratamiento con un tercer FAE también están asociados a la reducción significativa de la calidad de vida en perros con EI¹⁷. Además, la resistencia a FAE puede ser una fuente de frustración para los propietarios y los veterinarios.

La utilización de tratamientos secundarios, p. ej. dos o más FAE, suele emplearse para incrementar la eficacia del tratamiento y/o reducir los efectos adversos en algunos perros. Los estudios de buena calidad que confirmen este beneficio son limitados. El Comité de Consenso sobre manejo de crisis epilépticas en perros de la ACVIM sugiere el beneficio de la administración extra de FAE cuando se utilizan de forma apropiada. Sugieren, concretamente, que las combinaciones con fenobarbital,

bromuro potásico, levetiracetam o zonisamida pueden ser beneficiosas en casos refractarios¹¹.

La decisión de añadir un segundo FAE debería basarse en la frecuencia de las crisis y su intensidad, mientras que la selección de un FAE específico debería basarse en los mecanismos de acción, evitando o minimizando las interacciones entre fármacos y la toxicidad sumatoria, además de consideraciones sobre la calidad de vida¹¹. Aproximadamente 2/3 de los perros con EI sigue teniendo crisis a pesar del tratamiento con FAE^{7,24-26} y aproximadamente un 20-30% sigue sin un control adecuado (<50% de reducción de la frecuencia de crisis) a pesar de utilizar los FAE estándares fenobarbital y/o bromuro potásico²⁷⁻²⁹.

Encontrar una combinación de FAE que reduzca la frecuencia de crisis hasta niveles aceptables o elimine las crisis puede ser un proceso largo. Estudios recientes han indicado que las tasas de respuesta global a tratamientos sucesivos con FAE son del 37% (primero), 11% (segundo) y 6% (tercero), respectivamente²² (**Fig. 2**). Lamentablemente, muchos perros siguen teniendo crisis a pesar de la politerapia.



Tratamiento de la epilepsia (cont)

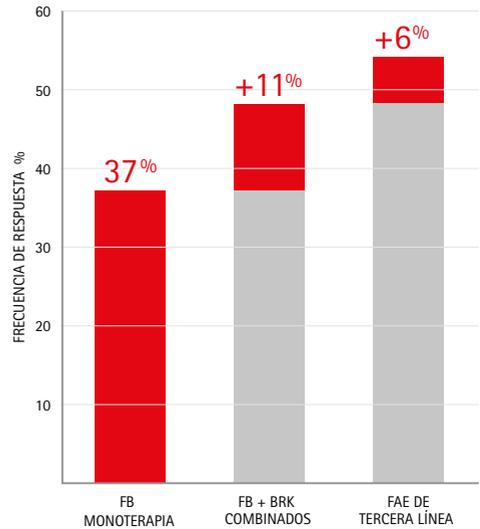


Fig 2: Respuesta farmacológica de los perros que reciben una combinación de fenobarbital (FB), bromuro potásico (BrK) y/o un fármaco antiepiléptico (FAE) de tercera línea.

Modos de acción de los Fármacos Antiepilépticos habituales

FENOBARBITAL Incrementa la inhibición sináptica actuando sobre los receptores GABA. Incrementa la acción de GABA (neurotransmisor inhibidor) y parece que también inhibe la liberación de glutamato (neurotransmisor excitador). Esto ayuda a elevar el umbral de las crisis y reduce la generalización de la actividad convulsiva desde el foco de la crisis. Puede que el fenobarbital también bloquee los canales de calcio, causando una reducción de la liberación de neurotransmisores excitadores.

BROMURO POTÁSICO Su mecanismo de acción no está completamente definido. El bromuro parece moverse de forma preferente a través de las membranas neuronales a través de canales de cloro activados por GABA, hiperpolarizando así las membranas de las neuronas. Esto causa estabilización, reducción de la descarga epiléptica y disminución de la sensibilidad al foco epiléptico que derivan en un incremento del umbral convulsivo.

IMEPITOÍNA Potencia el efecto inhibitor mediado por GABA en la neurona al dirigirse al punto de unión de benzodiazepinas de la neurona postsináptica. Esto suprime la formación de un potencial de acción al hacer que los iones cloruro entren en la neurona, previniendo así que haya una actividad convulsiva.

LEVETIRACETAM Puede utilizarse solo o en combinación con otros FAE tales como fenobarbital. Su mecanismo de acción es poco conocido pero se sabe que se une a una glicoproteína de la vesícula sináptica, SV2A, en el cerebro, causando modulación de la liberación sináptica de neurotransmisores. También inhibe los canales de calcio presinápticos, reduciendo la liberación de neurotransmisores y actuando como neuromodulador. Al prevenir una sincronización excesiva de los nervios y deprimir la excitabilidad de las neuronas del cerebro, reduce la actividad convulsiva.

Por tanto, es extremadamente importante hallar opciones alternativas de tratamiento para mejorar el control de las crisis epilépticas. En consecuencia, el Comité de Consenso sobre manejo de crisis epilépticas en perros de la ACVIM consideró la opción del tratamiento dietético como terapia auxiliar para los perros epilépticos.

El mejor tratamiento dietético conocido para personas con epilepsia es la dieta cetogénica, que consiste en una dieta rica en grasas y baja en hidratos de carbono y proteína. Cuando se administró una dieta con esta descripción a perros con epilepsia idiopática resistente a fármacos, no se observaron mejorías⁶⁰. Es más, 3 de los 9 perros alimentados con la dieta cetogénica rica en grasa sufrieron pancreatitis. Igualmente, cuando se proporcionó un suplemento de ácido graso omega-3 a perros con epilepsia idiopática, no se observaron efectos sobre la frecuencia o intensidad de las crisis. En cambio, una dieta cetogénica basada en triglicéridos de cadena media (TCM) demostró disminuir tanto la frecuencia de crisis como los días con crisis de cada mes en comparación con una dieta control^{11,61}. En la sección sobre la dieta cetogénica para el manejo de la epilepsia se dan más detalles sobre la dieta y los posibles beneficios de los TCM.

Efecto de la epilepsia sobre la calidad de vida

La epilepsia canina puede tener un impacto negativo significativo sobre la calidad de vida del perro y de sus propietarios.

Según una encuesta a propietarios de perros epilépticos, la frecuencia de días con crisis tuvo un mayor impacto sobre las mediciones de calidad de vida en comparación con la intensidad de las crisis, asociándose una mayor frecuencia de crisis con una disminución de la calidad de vida del perro¹⁷. La tolerancia de los propietarios respecto de la frecuencia de las crisis varió entre estudios distintos. Una frecuencia de una crisis cada 3-6 meses era aceptable para la mayoría de propietarios de perros epilépticos en un estudio¹⁵, pero en otro estudio solo se consideraba aceptable la ausencia de crisis¹⁷.

Otro factor que se ha demostrado que afecta a la calidad de vida percibida son los efectos adversos causados por los FAE. Los efectos adversos inducidos por FAE como el aumento de la sed, adormecimiento o intranquilidad, o pérdida de coordinación (andar tambaleándose), estaban asociados a una calidad de vida reducida. De éstos, la falta de coordinación y el paso de más tiempo durmiendo son los que tuvieron el mayor impacto negativo sobre la calidad de vida percibida. La utilización de diferentes FAE tuvo poco impacto sobre la calidad de vida percibida, pero la utilización de múltiples FAE (3 o más) tuvo un impacto negativo sobre la calidad de vida percibida¹⁷.

La mayoría de los perros con El experimenta algún cambio comportamental, tal como incremento del miedo o ansiedad, trastornos de apego, percepción anómala, o agresividad defensiva^{13,22}. Los perros afectados actuaron de una forma más ansiosa en escenarios poco familiares o cuando se exponían a personas desconocidas o a otros perros, y actuaron de forma más agresiva bajo estas mismas circunstancias. Estos estados emocionales

negativos y la reducción de las interacciones sociales sugirieron un efecto adverso sobre la calidad de vida²².

Además del efecto de la epilepsia sobre la calidad de vida del perro, las investigaciones demuestran que la calidad de vida del propietario o cuidador del perro está directamente relacionada con la calidad de vida percibida del perro. Los cuidadores que describieron una calidad de vida disminuida en sus perros epilépticos tenían más probabilidad de informar de una disminución de la suya propia¹⁷. Desde el punto de vista de los propietarios de perros epilépticos, la calidad de vida del perro, una frecuencia aceptable de crisis y unos efectos adversos aceptables de los FAE eran las 3 principales preocupaciones¹⁵. En consecuencia, la optimización del control de las crisis y el tratamiento con FAE no solo afectaría a la calidad de vida percibida del perro epiléptico sino también la de su cuidador¹⁷.

Las 3 principales preocupaciones de los propietarios de perros epilépticos son:

- Calidad de vida del perro
- Conseguir una frecuencia aceptable de crisis
- Conseguir una reducción o ausencia de efectos adversos de los FAE

Efecto de la epilepsia sobre el metabolismo cerebral de la energía

Bajo condiciones fisiológicas normales, el cerebro es único porque es casi completamente dependiente de la glucosa para obtener energía y necesita un aporte continuo. El metabolismo de la glucosa permite producir ATP además de sustratos para la generación de neurotransmisores³⁰. (Fig. 3)

El metabolismo cerebral de la glucosa se altera en los pacientes con epilepsia y en otras situaciones asociadas a actividad convulsiva³¹⁻³⁶.

Aunque se utiliza más energía durante una crisis epiléptica, se ha demostrado de forma consistente el hipometabolismo de la glucosa durante el periodo interictal en pacientes humanos con epilepsia focal³⁵⁻³⁷. Las regiones hipometabólicas detectadas mediante tomografía por emisión de positrones [18F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (18F-FDG PET) se correlacionan con las zonas epileptógenas en pacientes humanos^{35,37}. Aunque suele haber una área amplia con un metabolismo reducido de la glucosa, las zonas de inicio interictales se localizan habitualmente en los puntos con un hipometabolismo más intenso. De forma parecida, los perros con epilepsia idiopática o de inicio juvenil demuestran tener una utilización reducida de la glucosa en varios puntos del cerebro durante los periodos interictales, evidenciada mediante 18F-FDG PET^{31,32}. Como en los pacientes humanos, la localización del hipometabolismo de la glucosa parecía indicar los focos epilépticos.

Se han propuesto varias teorías para explicar el hipometabolismo observado en los cerebros epilépticos. Entre ellas, la pérdida de neuronas causada por la actividad epiléptica crónica, reducción de la actividad sináptica por una reducción de las conexiones neuronales, reducción de la densidad sináptica en las vías asociadas al inicio y dispersión de las crisis, y procesos inhibitorios interictales^{32,38}. Hoy por hoy, de todos modos, no se ha confirmado de forma adecuada ninguna teoría^{37,39}. Recientemente se describió una fuerte asociación entre el hipometabolismo de la glucosa y la función de la mitocondria en la energía celular³⁹.

En niños sometidos a tratamiento quirúrgico para la epilepsia, existe una reducción significativa del complejo IV y una tendencia ($p < 0,10$) a una reducción de los complejos II y III en las mitocondrias de las áreas hipometabólicas³⁹.

La intensidad del hipometabolismo detectado mediante 18F-FDG PET depende del tiempo transcurrido desde la última crisis epiléptica^{37,40}. El volumen de las áreas afectadas está influido por el tipo de crisis, con áreas más grandes de hipometabolismo detectadas tras crisis generalizadas. Además, el volumen de las áreas hipometabólicas se incrementa con el aumento del número de crisis epilépticas y el aumento de la duración de la epilepsia, lo que sugiere encarecidamente un daño progresivo^{37,41}. Las áreas de hipometabolismo de la glucosa más allá de las zonas ictales pueden contribuir a déficits funcionales en el conocimiento y comportamiento en pacientes epilépticos⁴²⁻⁴⁴.

El tratamiento satisfactorio de la epilepsia con un FAE, levetiracetam, causa un incremento del metabolismo cerebral regional de la glucosa, aunque el mismo FAE en pacientes sin respuesta no incrementa este metabolismo⁴⁵. No se sabe aún si el incremento del metabolismo es una causa o una consecuencia de la mejoría clínica, pero sugiere el valor de los tratamientos que puedan corregir el hipometabolismo de la glucosa o proporcionar fuentes alternativas de energía.



Fig 3. Representación del metabolismo de la glucosa en el cerebro.

Triglicéridos de cadena media, una fuente alternativa de energía para el metabolismo cerebral de la energía

En vistas de un deterioro del metabolismo de la glucosa, las neuronas pueden necesitar una fuente alternativa de energía. La grasa es la fuente de energía más concentrada, proporcionando más del doble de energía por gramo que la glucosa o las proteínas.

Sin embargo, a diferencia de otros órganos, el cerebro está limitado en su capacidad para utilizar ácidos grasos de cadena larga como fuente de energía. En cierto momento se pensó que se debía a una capacidad de los ácidos grasos para cruzar la barrera hematoencefálica, pero esto se ha desmentido. Los ácidos grasos no esterificados, tanto saturados como insaturados, pueden cruzar fácilmente a través de la barrera hematoencefálica⁴⁶. En cambio, parece que las mitocondrias de las neuronas tienen una baja capacidad enzimática para la betaoxidación de los ácidos grasos de cadena larga⁴⁶. Otro factor contribuyente es la tensión de oxígeno. La oxidación de los ácidos grasos requiere más oxígeno que la de la glucosa.

La tensión de oxígeno del cerebro es relativamente baja y poco uniforme, siendo más elevada en la sustancia gris que en la blanca. El mayor consumo de oxígeno asociado a la oxidación de ácidos grasos incrementa el riesgo de hipoxia neural, y también es un factor limitante durante la actividad eléctrica neuronal. Durante los períodos de actividad cerebral con disparos neuronales sostenidos, las necesidades de energía superan la generación oxidativa de ATP y la generación anaeróbica glucolítica de ATP se vuelve importante⁴⁶. Los ácidos grasos sencillamente no pueden satisfacer esta demanda de energía en un tiempo adecuado. Además de estas limitaciones, las evidencias sugieren que la betaoxidación de

ácidos grasos de cadena larga también incrementa el riesgo de un mayor estrés oxidativo⁴⁶.

A pesar de estas limitaciones de los ácidos grasos de cadena larga, los ácidos grasos de cadena media (AGCM) sí que pueden oxidarse fácilmente en los astrocitos⁴⁷ y proporcionar una fuente alternativa de energía. La investigación sugiere que los AGCM tienen efectos anticonvulsivantes y, además, los AGCM proporcionan una fuente de cuerpos cetónicos derivados del hígado que pueden proporcionar una fuente alternativa de energía⁴⁸⁻⁵⁰.

Los cuerpos cetónicos pueden reemplazar a una gran parte de la demanda de glucosa, proporcionando hasta el 60% de los requisitos de energía del cerebro durante ayunos prolongados⁴⁶. Las cetonas procedentes del hígado cruzan fácilmente la barrera hematoencefálica y llegan al cerebro, donde pueden convertirse en acetil-CoA y entrar en el ciclo del ácido cítrico (ciclo de Krebs) para ser oxidado. Las células neurales pueden oxidar cuerpos cetónicos con una velocidad hasta 7-9 veces mayor que la glucosa⁴⁶. **(Fig 4)**

El lactato es otro metabolito que puede proporcionar pequeñas cantidades de energía para el tejido cerebral. Esto se ha estudiado en mayor medida en un modelo de ejercicio, que resultó en concentraciones incrementadas de lactato en la sangre. En este escenario, la captación de lactato y su oxidación en el cerebro se incrementan, mientras que disminuye la captación de glucosa^{51,52}. Además, se sabe que las neuronas utilizan lactato producido por los astrocitos del cerebro⁵³. Sin embargo, el lactato se acumula durante las crisis epilépticas, contribuyendo a la acidosis⁵⁴, y el suplemento de lactato no parece ser una opción viable para nutrir al cerebro **(Fig 5)**

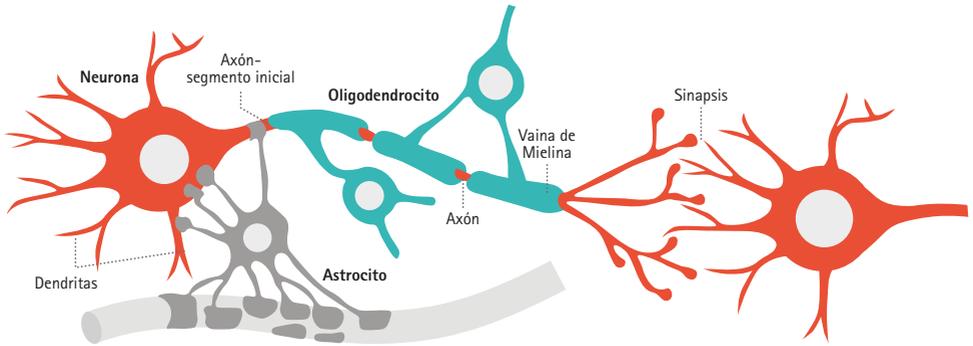


Fig 4. Distintos tipos celulares en el cerebro y la relación relativa de energía

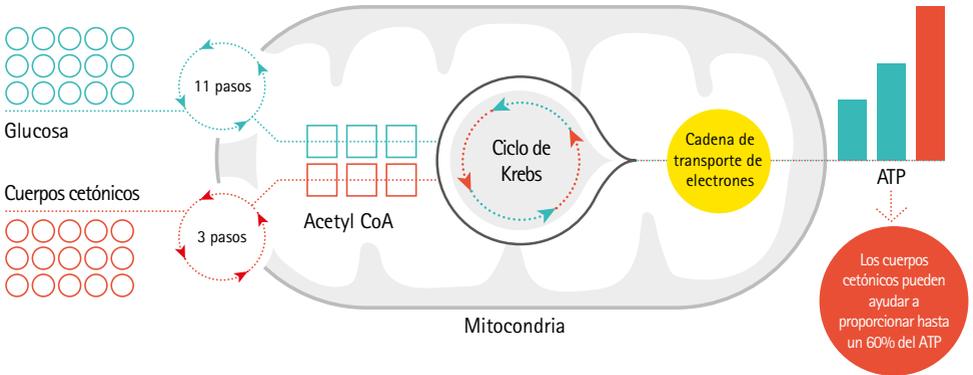


Fig 5: Metabolismo de la glucosa y cuerpos cetónicos en la mitocondria neuronal

Dieta con triglicéridos de cadena media para el manejo de la epilepsia

Los beneficios de las cetonas para el tratamiento de la epilepsia se identificaron por primera vez hace más de 90 años como medio para imitar los beneficios del ayuno para controlar las crisis epilépticas⁵⁵. Tanto el ayuno como el consumo de una dieta rica en grasas, baja en hidratos de carbono y baja en proteínas estimulan la producción hepática de cetonas. Las dietas cetogénicas clásicas utilizadas para el manejo de la epilepsia contienen una relación grasa : hidratos de carbono más proteína de entre 4:1 y 3:1, y se administran para conseguir solamente entre el 75 y 80% de los requisitos diarios de calorías⁵⁶. Cuando faltan hidratos de carbono u otros precursores de la glucosa (p. ej. aminoácidos), el hígado incrementa la producción de cuerpos cetónicos, liberándolos al torrente circulatorio para que sean utilizados como fuente de energía por varios tejidos, incluyendo el cerebro y tejidos neurales.

Varios estudios y ensayos clínicos en pacientes humanos epilépticos han demostrado la eficacia de las dietas cetogénicas contra las crisis epilépticas, aunque se han descrito tasas de respuesta muy variables^{55,57}. En un ensayo clínico, el 27% de los niños experimentó una reducción superior al 50% de la frecuencia de las crisis en 3 meses, incluyendo un 5% con una reducción de más del 90% con las dietas cetogénicas. Entre los niños que seguían en el estudio pasados 12 meses, hubo una reducción media de la frecuencia de las crisis de aproximadamente dos tercios⁵⁵. Otros estudios informan de la ausencia de crisis en hasta un 55% y reducciones en la frecuencia de las crisis en hasta un 87%⁵⁷. Las dietas cetogénicas no carecen de problemas puesto que se describen efectos adversos con frecuencia. Los efectos adversos descritos con más frecuencia son los problemas gastrointestinales, y las tasas de abandono son elevadas en los estudios publicados sobre dietas cetogénicas como consecuencia de intolerancia dietética o falta de eficacia⁵⁷. En un ensayo clínico controlado en niños epilépticos, los efectos adversos descritos durante los 3 primeros meses del ensayo incluyeron vómitos (27%), diarrea y/o dolor abdominal (15%), estreñimiento (39%), falta de energía (26%), hambre (29%) y problemas con el sabor (19%)⁵⁵. Las dietas cetogénicas son muy restrictivas y, en algunos pacientes, los costes

psicosociales de seguir tales dietas estrictas superan a los beneficios observados: El 46% de los sujetos de estudio había dejado la dieta pasado un año⁵⁵. De forma parecida a otras dietas muy restrictivas, las dietas cetogénicas también se han asociado a déficits nutricionales⁵⁶.

Aunque las dietas cetogénicas se han empleado con buenos resultados clínicos durante varias décadas, su mecanismo de acción sigue siendo poco comprendido⁵⁸. Investigaciones recientes sugieren que las dietas cetogénicas no solo influyen sobre el metabolismo de la energía sino que también modifican a los aminoácidos neurotransmisores del cerebro. El ácido gamma-aminobutírico (GABA), neurotransmisor inhibitorio, se incrementa, y el glutamato, aminoácido que sirve como neurotransmisor excitador, disminuye en ratas alimentadas con una dieta cetogénica. Además, los aminoácidos ramificados cetógenos leucina e isoleucina, que hace tiempo se cree que son beneficiosos para la encefalopatía hepática y otros trastornos del sistema nervioso central, se incrementan en el cerebro de las ratas alimentadas con una dieta cetogénica⁵⁹. Cualquiera de estos cambios metabólicos puede contribuir a los efectos antiepilépticos atribuidos a las dietas cetogénicas.

Las dietas cetogénicas ricas en grasa se han utilizado para tratar crisis epilépticas refractarias en niños durante muchos años. Sin embargo, pocos estudios han evaluado las dietas cetogénicas para perros. Los perros no sufren cetosis fácilmente porque utilizan las cetonas de forma eficiente. Cuando se administran precursores de las cetonas a perros, se metabolizan rápidamente y no se consigue llegar a la cetosis⁵⁶. Un pequeño estudio evaluó la utilización de una dieta cetogénica clásica para perros epilépticos. Aunque se documentó una elevación del cuerpo cetónico BHB (betahidroxibutirato) sérico, no se observaron diferencias en la actividad convulsiva a partir de la dieta cetogénica⁶⁰. Es más, 3 de los 9 perros alimentados con la dieta cetogénica rica en grasa sufrieron pancreatitis¹¹. Recientemente se ha evaluado una dieta cetogénica basada en la inclusión de triglicéridos de cadena media (TCM) en perros epilépticos. Los TCM son más cetógenos en seres humanos y en perros que los ácidos grasos de cadena larga tradicionales⁶¹.

Triglicéridos de cadena media, un mecanismo de acción novedoso para la epilepsia

Los triglicéridos de cadena media (TCM) tales como el ácido decanoico han sido utilizados por sus efectos antiepilépticos. Un reciente estudio revolucionario reveló que el mecanismo de acción del ácido decanoico consiste en un antagonismo no competitivo sobre el receptor AMPA (Fig. 6). A concentraciones terapéuticas, esto resulta en una inhibición directa de la neurotransmisión excitadora y, en consecuencia, tiene un efecto anticonvulsivo⁶².

Esto contrasta completamente con la mayoría de los FAE utilizados en medicina veterinaria que funcionan incrementando las vías inhibitorias cerebrales, y que desafortunadamente también contribuyen a los efectos adversos tales como sedación y ataxia^{10,11}. Se ha demostrado que el ácido decanoico atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica, alcanzando entre el 60 y 80% de la concentración sérica⁶³. Otro posible

mecanismo de acción interesante podría explicarse por el efecto del ácido decanoico en la regulación al alza de la proliferación mitocondrial⁶⁴ y, en consecuencia, la protección frente al trastorno del funcionamiento mitocondrial que puede observarse con una actividad epiléptica intensa.

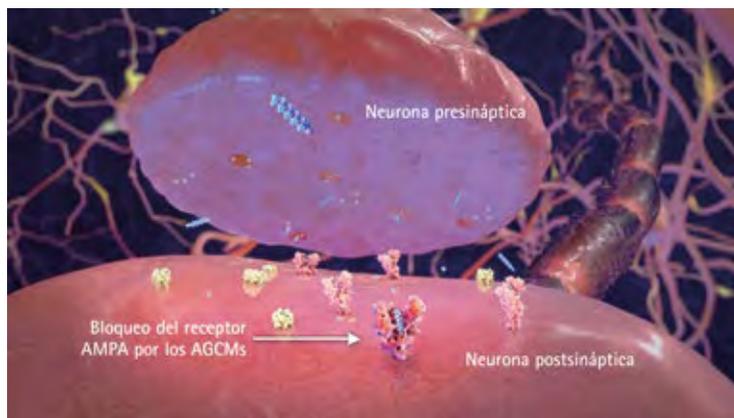


Fig 6: Mecanismo de acción novedoso propuesto para los TCM como bloqueantes del receptor AMPA en la neurona postsináptica.

Estudio clínico

Treinta y un perros de varias razas con epilepsia idiopática participaron en un estudio aleatorizado, con control con placebo, doble ciego, cruzado para evaluar el impacto de una dieta suplementada con TCM (Triglicéridos de cadena media) ⁶¹. Los perros que participaron tenían que haber experimentado un mínimo de 3 crisis epilépticas en los 3 meses anteriores al inicio del estudio a pesar de estar utilizando al menos 1 FAE. Los perros aceptados fueron asignados aleatoriamente a una dieta con TCM o a una dieta muy similar hecha con manteca (que contiene triglicéridos de cadena larga) en lugar de TCM. Los perros recibieron la dieta asignada durante 3 meses, y luego se cambiaron a la dieta alternativa durante 3 meses adicionales. Los perros que no completaron el estudio (n=10) se dividieron igualmente entre la dieta TCM y la dieta placebo, dejando 21 perros que completaron ambas fases del estudio cruzado.

Los datos revelaron que la dieta con TCM causó menos episodios epilépticos y menos días con crisis durante el periodo de tratamiento de 3 meses en comparación con la dieta control ⁶¹ (Fig. 7). El 71% de los perros mostró reducción en la frecuencia de crisis epilépticas, el 48% mostró una reducción de más del 50% de la frecuencia de crisis, y un 14% de los perros consiguió no sufrir ninguna crisis. Como muchos perros experimentaron crisis en racimos (clusters), el número de días con crisis también se evaluó, y también disminuyó de forma significativa con la dieta suplementada con TCM. La dieta con TCM causó una elevación significativa de la concentración sanguínea de betahidroxibutirato (un cuerpo cetónico) en comparación con la dieta placebo. Resultó interesante el hecho de que esta elevación se inició inmediatamente después de 1 día con la dieta TCM. Basándonos en estos datos, una dieta con TCM puede ser una ayuda útil en el tratamiento de los perros con epilepsia idiopática. (Fig.8)

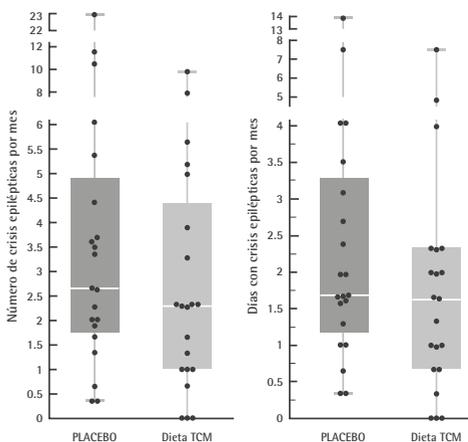
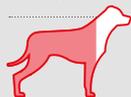


Fig 7: Extraído de: Law TH, et al. A randomised trial of a medium-chain TAG diet as treatment for dogs with idiopathic epilepsy. Br J Nutr. 2015 Nov 14;114(9):1438-47.

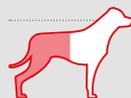
Los resultados demostraron que los perros alimentados con una dieta enriquecida con TCM tienen una reducción del número de crisis epilépticas por mes y de los días con crisis por mes.

La mayoría de los perros con epilepsia idiopática mostró una reducción de la frecuencia de crisis en 90 días cuando se alimentó con una dieta prueba con TCM como tratamiento veterinario complementario



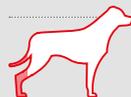
71%

de los perros experimentó una reducción en la frecuencia de crisis epilépticas



48%

de los perros experimentó una reducción superior al 50% en la frecuencia de crisis epilépticas



14%

de los perros consiguió permanecer libre de crisis epilépticas

Además de las crisis epilépticas, se evaluó el impacto de esta dieta cetogénica basada en TCM sobre las comorbilidades neurocomportamentales de la El canina⁶⁵. Además de las crisis epilépticas, la epilepsia está fuertemente asociada a cambios neurocomportamentales tanto en personas como en perros. Ya se había reconocido que los perros con El experimentan cambios tales como un incremento del miedo o ansiedad, trastornos del apego, anomalías en la percepción o agresividad defensiva^{12,13}. En personas con epilepsia, los trastornos psiquiátricos son comunes, siendo más frecuentes la depresión, ansiedad y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)⁶⁵.

Casi un 20% de los adultos con El tuvo TDAH, que se asoció a una morbilidad psicosocial incrementada y una calidad de vida reducida⁶⁶. La hiperactividad es más de 5 veces más prevalente en niños con epilepsia que en los niños control⁶⁵. Los comportamientos tipo TDAH también se manifiestan en animales con epilepsia.

En perros, los comportamientos tipo TDAH se reconocen como excitabilidad/impulsividad y falta de atención^{67,68}. En perros de la raza Lagotto Romagnolo, los comportamientos tipo TDAH eran peores entre los individuos con historia de epilepsia juvenil⁶⁹.

Además de la evaluación del impacto de una dieta cetogénica basada en TCM sobre las crisis epilépticas, se evaluó también el impacto sobre las comorbilidades neurocomportamentales⁶⁵. **La dieta TCM causó una mejoría significativa de los comportamientos relacionados con TDAH, con una reducción en la persecución y en el miedo dirigido a desconocidos. La adiestrabilidad, que era muy baja para todos los perros epilépticos, también mejoró con la dieta TCM, aunque no llegó a ser estadísticamente significativa en este pequeño estudio** Se sugirió que las mejorías en los comportamientos tipo TDAH pueden estar relacionadas con posibles efectos ansiolíticos de las dietas cetogénicas⁶⁵.

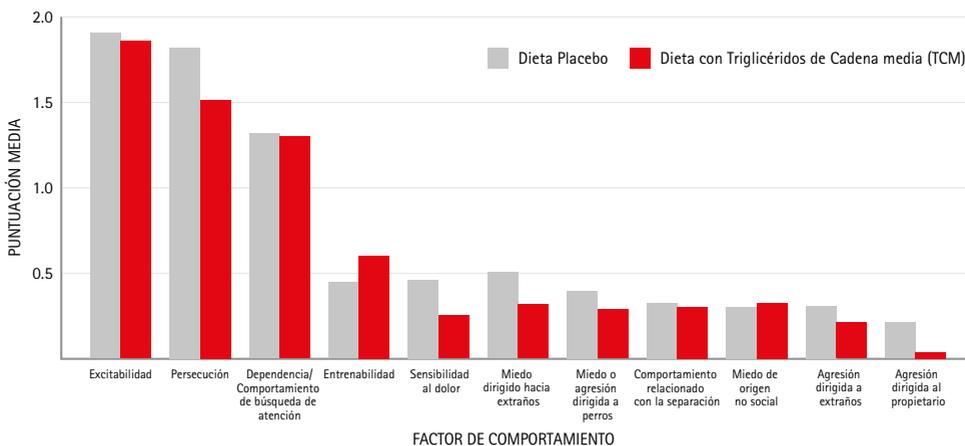


Fig 8: Comparación de los índices comportamentales para factores comportamentales C-BARQ entre una dieta placebo y una dieta TCM. Se observaron reducciones significativas en los factores comportamentales, es decir, la persecución y en el miedo dirigido a desconocidos ($p < 0,05$)

Resumen

La epilepsia idiopática (EI) es la forma más común de epilepsia en perros. Aunque hay múltiples fármacos antiepilépticos (FAE) disponibles, muchos perros no muestran una resolución adecuada de la actividad convulsiva. El metabolismo cerebral de la energía se altera en pacientes con EI, causando una reducción del metabolismo de la glucosa. Las cetonas, derivadas de ácidos grasos, proporcionan una fuente alternativa de energía para el cerebro. Las dietas cetogénicas se han utilizado para ayudar a tratar EI en niños durante décadas, pero las dietas cetogénicas tradicionales ricas en grasa no parecen ser eficaces en los perros. Investigaciones recientes demostraron que puede utilizarse una dieta cetogénica basada en TCM para mejorar el tratamiento de la EI en perros. Esta dieta estaba asociada a mejorías significativas en la frecuencia de las crisis epilépticas, además de en las comorbilidades neurocomportamentales relacionadas, en perros con EI refractaria. Basándonos en estos datos, una dieta cetogénica basada en TCM puede ser una ayuda útil en el tratamiento de los perros con EI.

Bibliografía

- Moore SA. A clinical and diagnostic approach to the patient with seizures. *Topics Companion An Med* 2013;28:46-50.
- Charalambous M, Brodbelt D, Volk HA. Treatment in canine epilepsy—a systematic review. *BMC Vet Res* 2014 Oct 22;10:257.
- Heske L, Nordtvedt A, Jaderlund KH, et al. A cohort study of epilepsy among 665,000 insured dogs: incidence, mortality and survival after diagnosis. *Vet J* 2014;202:471-476.
- Hulsmeier VF, Fischer A, Mandigers PJJ, et al. International veterinary epilepsy task force's current understanding of idiopathic epilepsy of genetic or suspected genetic origin in purebred dogs. *BMC Vet Res* 2015;11:175.
- Mariani CL. Terminology and classification of seizures and epilepsy in veterinary patients. *Topics Companion An Med* 2013;28:34-41.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475-482.
- Berend M, Faruqar RH, Mandigers PJJ, et al. International veterinary epilepsy task force consensus report of epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Vet Res* 2015;11:182.
- De Risio L, Bhatti S, Muñana K, et al. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. *BMC Vet Res* 2015 Aug 28;11:148.
- Skerritt G. Canine Epilepsy. In *Practice* 1988;10:27-30.
- Bhatti S, De Risio L, Muñana KR, et al. International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: Medical treatment of canine epilepsy in Europe. *BMC Vet Res* 2015.
- Podell M, Volk HA, Berend M, et al. 2015 ACVIM Small Animal Consensus Statement on Seizure Management in Dogs. *J Vet Intern Med* 2016;30:477-490.
- Packer RMA, Volk HA. Epilepsy beyond seizures: a review of the impact of epilepsy and its comorbidities on health-related quality of life in dogs. *Vet Rec* 2015;177:306-315.
- Shihab N, Bowen J, Volk HA. Behavioral changes in dogs associated with the development of idiopathic epilepsy. *Epilepsia Et Behavior* 2011;21:160-167.
- Berend M, Gredal H, Ersbøll AK, et al. Premature Death, Risk Factors, and Life Patterns in Dogs with Epilepsy. *J Vet Intern Med* 2007;21:754-759.
- Chang Y, Mellor DJ, Anderson TJ. Idiopathic epilepsy in dogs: owners' perspectives on management with phenobarbital and/or potassium bromide. *J Small Anim Pract* 2006;47:574-581.
- Wessmann A, Volk H, Parkin T, et al. Living with canine idiopathic epilepsy: a questionnaire-based evaluation of quality of life. Proceedings of the 24th Symposium ESSN-ECVN. *J Vet Intern Med* 2012;26:823-852.
- Wessmann A, Volk HA, Packer RM, et al. Quality-of-life aspects in idiopathic epilepsy in dogs. *Vet Rec* 2016.
- Mellersh CS. Genetic Testing in Canine and Feline Epilepsy. In: British Small Animal Veterinary Association Congress, Birmingham, UK, 2010.
- Packer RMA, Shihab NK, Torres BBI, et al. Clinical risk factors associated with anti-epileptic drug responsiveness in canine epilepsy. *PLoS ONE* 2014.
- Fredro N, Koch BC, Toft N, Berend M. Risk factors for survival in a university hospital population of dogs with epilepsy. *J Vet Intern Med* 2014;28:1782-1788.
- Podell M. Antiepileptic drug therapy and monitoring. *Topics Companion An Med* 2013;28:59-66.
- Packer RMA, Shihab NK, Torres BBI, et al. Responses to successive anti-epileptic drugs in canine idiopathic epilepsy. *Vet Rec* 2015.
- Suiter EJ, Packer RM, Volk HA. Comparing the effects of first-line antiepileptic drugs on the gait of dogs with idiopathic epilepsy. *Vet Rec* 2016;178:652.
- Heynold Y, Faissler D, Steffen F, et al. Clinical, epidemiological and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 Labrador Retrievers: a long-term study. *J Small Anim Pract* 1997;38:71-84.
- Arrol L, Penderis J, Garosi L, et al. Aetiology and long-term outcome of juvenile epilepsy in 136 dogs. *Vet Rec* 2012;170:335.
- Berend M, Gredal H, Pedersen LG, et al. A Cross-Sectional Study of Epilepsy in Danish Labrador Retrievers: Prevalence and Selected Risk Factors. *J Vet Intern Med* 2002;16:262-268.
- Treprianer L, Schwark W, Van Schoick A, et al. Therapeutic serum drug concentrations in epileptic dogs treated with potassium bromide alone or in combination with other anticonvulsants: 122 cases (1992-1996). *J Am Vet Med Assoc* 1998;213:1449-1453.
- Schwartz-Porsche D, Löscher W, Frey H. Therapeutic efficacy of phenobarbital and primidone in canine epilepsy: a comparison. *J Vet Pharmacol Ther* 1985;8:113-119.
- Podell M, Fenner W. Bromide therapy in refractory canine idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med* 1993;7:318-327.
- Mergenthaler P, Lindauer U, Dienel GA, Meisel A. Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends Neurosci* 2013;36:587-597.
- Vitmaa R, Haaparanta-Solin M, Snellman M et al. Cerebral glucose utilization measured with high resolution positron emission tomography in epileptic Finnish Spitz dogs and healthy dogs. *Vet Radial Ultrasound* 2014;55:453-461.
- Jokinen TS, Haaparanta-Solin M, Vitmaa R et al. FDG-PET in healthy and epileptic Lagotto Romagnolo dogs and changes in brain glucose uptake with age. *Vet Radial Ultrasound* 2014;55:331-341.
- Eom KD, Lim YC, Gu SH et al. Positron emission tomography features of canine necrotizing meningoencephalitis. *Vet Radial Ultrasound* 2008;49:595-599.
- Kang BT, Kim SG, Lim YC et al. Correlation between fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and magnetic resonance imaging findings of non-supparative meningoencephalitis in 5 dogs. *Can Vet J* 2010;115:986-992.
- Kim YK, Lee DS, Lee SK, et al. Differential features of metabolic abnormalities between medial and lateral temporal lobe epilepsy: quantitative analysis of 18F-FDG PET using SPM. *J Nucl Med* 2003;44:1006-1012.
- Galazzo IB, Mattoli MV, Pizzini FB, et al. Cerebral metabolism and perfusion in MR-negative individuals with refractory focal epilepsy assessed by simultaneous acquisition of 18F-FDG PET and arterial spin labeling. *Neuroimage Clin* 2016;11:648-657.
- Henry TR, Votaw JR. The role of positron emission tomography with [18F] fluorodeoxyglucose in the evaluation of the epilepsies. *Neuroimage Clin N Am* 2004;14:517-535.
- Casse R, Rowe CC, Newton M, Berlangieri SU, Scott AM. Positron emission tomography and epilepsy. *Mol Imaging Biol* 2002;4:338-351.
- Tenney JR, Rozhkov L, Horn P, Miles L, Miles MW. Cerebral glucose hypometabolism is associated with mitochondrial dysfunction in patients with intractable epilepsy and cortical dysplasia. *Epilepsia* 2014;55:1415-1422.
- Teponmongkol S, Srikiyavalakul T, Vasavip P. Factors affecting bilateral temporal lobe hypometabolism on 18F-FDG PET brain scan in unilateral medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;29:386-389.
- Akman CI, Ichise M, Olasvsky A, et al. Epilepsy duration impacts on brain glucose metabolism in temporal lobe epilepsy: results of voxel-based mapping. *Epilepsy Behav* 2010;17:373-380.
- Tang Z, Chen Z, Zhai Q, et al. Correlation between interictal cerebral glucose hypometabolism and IQ in children with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2014;31:15-18.
- Juhász C, Behen ME, Muzik K, et al. Bilateral medial prefrontal and temporal neocortical hypometabolism in children with epilepsy and aggression. *Epilepsia* 2001;42:991-1001.
- Ferrie CD, Madigan C, Tilling K, et al. Adaptive and maladaptive behaviour in children with epileptic encephalopathies: correlation with cerebral glucose metabolism. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:588-595.
- Kim SH, Lim S-C, Kim W, et al. Changes in background electroencephalography and regional cerebral glucose metabolism in focal epilepsy patients after 1-month administration of levetiracetam. *Neurophysiol. In Discov* 2015;11:215-223.
- Schonfeld P, Reiser G. Why does brain metabolism not favor burn-ing of fatty acids to provide energy?—Reflections on disadvantages of the use of free fatty acids as fuel for brain. *J Cerebral Blood Flow Metab* 2013;33:1493-1499.
- Ebert D, Haller RG, Walton ME. Energy contribution of octanoate to intact rat brain metabolism measured by 13C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosci* 2003;23:5928-5935.
- Wlaz P, Socala K, Nieoczym D, et al. Acute anticonvulsant effects of capric acid in seizure tests in mice. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2015;57:110-116.
- Chang P, Terback N, Plant N, et al. Seizure control by ketogenic diet-associated medium chain fatty acids. *Neuropharm* 2013;69:105-114.
- Pan Y, Larson B, Araujo JA, et al. Dietary supplementation with medium-chain TAG has long-lasting cognition-enhancing effects in aged dogs. *Brit J Nutr* 2010;103:1746-1754.
- Quistorff B, Secher NH, VanLieshout JJ. Lactate fuels the human brain during exercise. *FASEB J* 2008;22:3443-3449.
- Kempainen J, Aalto S, Fujimoto T, et al. High intensity exercise decreases global brain glucose uptake in humans. *J Physiol* 2005 DOI: 10.1113/jphysiol.2005.091355.
- Ochjipintiri R, Somersalo E, Calveti D. Astrocytes as the glucose shunt for glutamatergic neurons at high activity: an in silico study. *J Neurophysiol* 2009;101:2528-2538.
- Yang H, Wu J, Guo R, et al. Glycolysis in energy metabolism during seizures. *Neural Regen Res* 2013;8:1316-1326.
- Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:1109-1117.
- Larsen JA, Owens JT, Fascetti AJ. Nutritional management of idiopathic epilepsy in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2014.
- Martin K, Jackson CF, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016.
- Ruskin DN, Masino SA. The nervous system and metabolic dysregulation: emerging evidence converges on ketogenic diet therapy. *Frontiers Neurosci* 2012. DOI: 10.3389/fnins.2012.00033.
- Roy M, Beauvieux MC, Nauhin J, et al. Rapid adaptation of rat brain and liver metabolism to a ketogenic diet: an integrated study using 1H- and 13C-NMR spectroscopy. *J Cerebral Blood Flow Metab* 2015;35:1154-1162.
- Patterson EE, Muñana KB, Kirk CA, et al. Results of a ketogenic food trial for dogs with idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med* 2005;19:421.
- Law TH, Davies ES, Pan Y, et al. A randomised trial of a medium-chain TAG diet as treatment for dogs with idiopathic epilepsy. *Br J Nutr*. 2015 Nov 14;114(9):1438-47.
- Chang P, S, Augustin K, Boddu K, et al. Seizure control by decanoic acid through direct AMPA receptor inhibition. *Brain* 2015;138:1-13.
- Wlaz P, Socala K, Nieoczym D, et al. Anticonvulsant profile of caprylic acid, a main constituent of the medium-chain triglyceride (MCT) ketogenic diet, in mice. *Neuropharmacology* 2012;62:1882-1889.
- Hughes SD, Kanabus M, Anderson G, et al. The ketogenic diet com-ponent decanoic acid increases mitochondrial citrate synthase and complex I activity in neuronal cells. *J Neurochem* 2014;129:426-433.
- Packer RMA, Law TH, Davies E, et al. Effects of a ketogenic diet on ADHD-like behavior in dogs with idiopathic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2016;55:62-68.
- Ettlinger AB, Ottman R, Lipton RB, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in adults with self-reported epilepsy: results from a national epidemiological survey of epilepsy. *Epilepsia* 2015;56:218-224.
- Vas J, Topal J, Pech E, Miklosi A. Measuring attention deficit and activity in dogs: a new application and validation of a human ADHD questionnaire. *Appl Anim Behav Sci* 2007;103:105-117.
- Jokinen TS, Tiira K81-1087, Metsahonkala L, et al. Behavioral abnormalities in Lagotto Romagnolo dogs with a history of benign familial juvenile epilepsy: a long-term follow-up study. *J Vet Intern Med* 2015;29:10

NESTLÉ PURINA PETCARE ESPAÑA

®Reg. Trademark of Société des Produits Nestlé S.A.



Su Bienestar, Nuestra Pasión.™