

Anestesia en pacientes epilépticos

La mayoría de anestésicos resultan neuroprotectores. La elección del tranquilizante en la premedicación depende del estado físico de los pacientes. Los analgésicos reducen la probabilidad de aparición de convulsiones. Tanto barbitúricos como propofol son adecuados en la inducción. El isofluorano se considera el agente inhalatorio más seguro en epilépticos.

Palabras clave: Epilepsia, anestesia, convulsiones.
Clin. Vet. Peq. Anim, 29 (2): 115-121, 2009

E. Belda¹; F.G. Laredo¹; M. Escobar²; A. Agut¹; J.D. Carrillo²; M. Soler³

¹Departamento de Medicina y Cirugía Animal. Facultad de Veterinaria. Universidad de Murcia.

²Hospital Clínico Veterinario. Facultad de Veterinaria. Universidad de Murcia.

Introducción

La epilepsia es un síndrome caracterizado por la aparición de convulsiones recidivantes no asociado con enfermedad intracraneal progresiva, que puede ser clasificada en idiopática y adquirida. La epilepsia idiopática o primaria es el resultado de problemas funcionales del cerebro de carácter hereditario. Se manifiesta en animales jóvenes (6 meses a 3 años) y es la causa más frecuente de convulsiones en el perro. La epilepsia adquirida es consecuencia de lesión cerebral de origen diverso (inflamatorio, traumático, tóxico, metabólico o vascular) que afecta a un grupo de neuronas y las capacita para descargar de forma espontánea y producir así un cuadro convulsivo. La epilepsia adquirida puede aparecer en perros de cualquier edad¹

La epilepsia no tiene cura, pero con un tratamiento sintomático adecuado se puede reducir la incidencia y la violencia de las crisis convulsivas. El fenobarbital es el fármaco de elección para tratamiento de inicio y, posteriormente, de mantenimiento de las crisis convulsivas. En ocasiones es necesaria su combinación con bromuro potásico. El diazepam también puede ser de utilidad en su tratamiento de choque tanto por parte del dueño, siempre que se encuentre bien informado acerca de su empleo, como en la propia clínica veterinaria. En perros con fase preictal reconocible, el diazepam puede disminuir la gravedad de las convulsiones. Ocasionalmente, también pueden emplearse otros fármacos como la primidona, el ácido valproico, el clonacepam y el cloracepato¹.



Selección del protocolo anestésico

Premedicación anestésica y epilepsia

La administración de benzodiazepinas (diazepam, midazolam) se recomienda con frecuencia para la preanestesia de pacientes epilépticos², ya que, como antes apuntamos, el diazepam es el fármaco de choque en pacientes en plena crisis convulsiva¹. Las benzodiazepinas producen su acción gracias a la modulación de neurotransmisión mediada por el receptor de ácido gamma-amino-butírico (GABA)³. El GABA es un neurotransmisor inhibitorio que presenta dos tipos de receptores: los GABA_A y los GABA_B. La activación de los receptores GABA_A incrementa la conductividad del cloro, lo que produce una rápida inhibición del potencial de acción postsináptico. La activación del receptor GABA_B incrementa la conductividad del potasio, lo que produce una inhibición lenta del potencial de acción postsináptico². A pesar de estos hechos, hay que valorar las ventajas e inconvenientes que ofrecen estos sedantes de cara a la preanestesia. En cuanto a las ventajas potenciales destacan la mínima depresión que inducen sobre el sistema cardiorrespiratorio, y su propiedad anticonvulsiva y relajante muscular⁴. No

obstante, disminuyen la inhibición y los comportamientos aprendidos, por lo que con frecuencia los pacientes se desorientan y se tornan difíciles de manejar o incluso agresivos, debido a fenómenos de excitación paradójica tras el empleo de benzodiazepinas⁵. Este tipo de conducta se observa con más frecuencia en animales con una buena condición física, lo cual no es raro en pacientes epilépticos. El tratamiento con fenobarbital o bromuro potásico puede inducir hepatotoxicidad y como consecuencia encefalopatía hepática, que puede tener su origen en las benzodiazepinas endógenas, también llamadas endocepinas⁶. Estas sustancias parecidas a las benzodiazepinas, podrían tener su origen en la dieta, o pueden ser producidas en el intestino por bacterias y hongos. En individuos con fallo hepático o shunt porto-sistémico, las endocepinas pasan a la circulación sistémica, y podrían jugar un papel importante en el desarrollo de encefalopatías hepáticas⁶. En estos animales el empleo de benzodiazepinas estaría contraindicado.

Los agonistas α_2 -adrenérgicos inducen un grado de sedación profunda, acompañado de analgesia y relajación muscular⁷. Sin embargo, causan bradicardia, disminución del gasto cardiaco, bloqueos sinoatriales, bloqueos auriculoventriculares de primer y segundo grado y disociación auriculoventricular⁸. Estas características los hacen adecuados para su empleo en pacientes jóvenes con buena condición física y sin alteraciones del sistema cardiovascular. Su uso en pacientes epilépticos resulta controvertido. Los fármacos agonistas α_2 -adrenérgicos también activan receptores α_1 -adrenérgicos. La activación de receptores α_1 -adrenérgicos se asocia con excitación y aumento de la actividad locomotora en animales⁹. Este tipo de actividad excitatoria se ha observado tras la administración de dosis elevadas de agonistas α_2 -adrenérgicos poco selectivos (4-8 mg/kg de xilacina intramuscular), así como tras su administración accidental intracarotídea¹⁰. A pesar de que esta respuesta es más frecuente para aquellos agonistas α_2 -adrenérgicos menos selectivos, también se describe a dosis tóxicas de agonistas más específicos. Así, se ha descrito que la medetomidina promueve actividad epileptiforme a nivel central, aunque también presenta un efecto protector sobre el cerebro al reducir el ratio metabólico cerebral¹¹. Oda *et al.*¹² administraron dexmedetomidina en humanos anestesiados con sevoflurano y no observaron diferencias en su actividad eléctrica cerebral en comparación a esos mismos pacientes antes de recibir el agonista α_2 -adrenérgico. Por lo tanto, la administración de agonistas α_2 -adrenérgicos en casos de epilepsia puede ser de utilidad siempre que el paciente presente un buen estado físico.

Los derivados fenotiacínicos son los tranquilizantes más empleados en la preanestesia de pequeños animales. Su efecto tranquilizante suave permite reducir la ansiedad del paciente y potencia a la vez el efecto de analgésicos y anestésicos generales². Las fenotiacinas se clasifican como neurolépticos porque reducen los movimientos espontáneos y suprimen comportamientos complejos, mientras que mantienen intactos los reflejos espinales y la capacidad nociceptiva¹³. Su efecto tranquilizante deriva de su capacidad antidopaminérgica a nivel central, al actuar sobre receptores

dopaminérgicos de tipo D_2 ¹⁴. La unión a estos receptores ha sido con frecuencia señalada como la responsable de la disminución del umbral de convulsiones, y por tanto de un incremento en el riesgo de que estos pacientes puedan sufrir crisis convulsivas^{15,16}. Sin embargo, la información a este respecto proviene en su mayoría de la literatura humana, y hace referencia al empleo de clorpromacina en humanos con desordenes psicóticos^{16,17}. Anton-Stephens¹⁸ asoció el empleo de clorpromacina con la aparición de un cuadro de convulsiones tónico-clónicas generalizadas. Logothetis¹⁹ publicó que la incidencia de convulsiones en pacientes humanos tratados con clorpromacina es mayor que la incidencia en el resto de la población general. En los últimos años han sido realizados varios estudios clínicos retrospectivos acerca del uso de acepromacina en perros con antecedentes de crisis convulsivas²⁰⁻²². Estas publicaciones concluyen que no parece existir relación entre la administración de acepromacina y la aparición de crisis convulsivas. Aunque pueda parecer sorprendente, en ciertos pacientes la administración de acepromacina contribuyó a controlar episodios convulsivos. Sin embargo, debido a la naturaleza retrospectiva de los estudios y a la variedad en la etiología de las crisis convulsivas, sería necesario el desarrollo de más experiencias antes de alcanzar una conclusión definitiva.

Los opiáceos son la base de una correcta cobertura analgésica de pacientes traumatizados, aquejados de dolor agudo o crónico debido a algún tratamiento o enfermedad existente, así como de aquellos que vayan a ser sometidos a cirugía²³. Diversos estudios demuestran en diferentes modelos experimentales, que los opiáceos actúan sobre el umbral de excitabilidad de las neuronas de una forma dual. Mientras que dosis clínicas de morfina presentan una acción anticonvulsivante en modelos inducidos por el bloqueo de la transmisión GABA, dosis altas (> 10 mg/Kg) incrementan la susceptibilidad de los animales para desarrollar convulsiones^{24,25}. Ambos efectos están relacionados con la activación del receptor μ , y son reversibles por medio de la administración de un antagonista opiáceo como la naloxona²⁴. El mecanismo por medio del cual los opiáceos producen esta acción, tanto inhibitoria como excitatoria, todavía no ha sido totalmente aclarado^{26,27}. Se ha propuesto que la inhibición de la transmisión GABAérgica, y el aumento de la actividad de receptores del N-metil-D-aspartato (NMDA) excitatorios, podrían ser los mecanismos más probables mediante los cuales la morfina desarrolla su acción anti y proconvulsiva, respectivamente²⁷. La administración de opiáceos a dosis clínicas, tales como morfina, petidina, metadona o buprenorfina, puede considerarse segura en el control del dolor de pacientes con epilepsia.

La administración preventiva de antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) en combinación con opiáceos, permite el aporte de una analgesia multimodal que reduce la severidad y la duración del dolor postoperatorio²⁸. La ciclooxigenasa (COX) es el enzima que cataliza el primer paso en la síntesis de prostanoideos provenientes del ácido araquidónico²⁹. La inhibición de este enzima es el objetivo de los AINE's. La COX presenta dos isómeros la COX-1 y la COX-2. La

COX-1 es el isómero constitutivo, se encuentra en muchos tejidos y se encarga de múltiples procesos fisiológicos. La COX-2 es inducible, aumenta rápidamente en respuesta a estímulos traumáticos e inflamatorios y participa en la respuesta inflamatoria³⁰, en procesos de muerte neuronal³¹ y de hiperexcitabilidad neuronal³². La inducción de la síntesis de COX-2 en cerebro ha sido asociada a neurotoxicidad aguda, isquemia y convulsiones; además, también se asocia a procesos inflamatorios que, con posterioridad, podrían exacerbar el daño neuronal producido en patologías neurodegenerativas como el Parkinson y el Alzheimer³³. Así, la COX-2 favorece la pérdida de neuronas tras la aparición de crisis epilépticas e isquemias, de igual forma que en las patologías neurodegenerativas. Parece por tanto que la COX-2 es crucial en epilepsia y, en los primeros momentos tras las crisis convulsivas, juega un importante papel en la hiperexcitabilidad neuronal, facilitando la aparición de más convulsiones³⁴. Hay por tanto evidencias de que los inhibidores de la COX-2 pueden proteger al cerebro contra enfermedades neurodegenerativas y previenen la pérdida neuronal inducida por las convulsiones, además de presentar cierta actividad anticonvulsivante. El mecanismo por el cual los AINE's desarrollan estas acciones no es del todo conocido. Algunos estudios lo asocian a la disminución en la producción de prostaglandinas E_2 , mientras que otros se centran en la acción GABAérgica que desarrollan³⁵. El uso de AINE's con acción preferencial sobre la COX-2, como el carprofeno y el meloxicam, resulta recomendable en pacientes aquejados de epilepsia.

Anestésicos inyectables y epilepsia

El uso de barbitúricos y propofol para el tratamiento de epilepsia refractaria es una práctica común³⁶. Los barbitúricos presentan diversos efectos beneficiosos al considerarse neuroprotectores, entre los que se encuentran la vasoconstricción cerebral y la disminución de la presión intracraneal, así como de los requerimientos metabólicos cerebrales de oxígeno³⁷. Otras posibles propiedades neuroprotectoras incluyen la reducción de la conducción en los canales de sodio y la entrada intracelular de calcio, un aumento de la producción de AMPc y efectos antioxidantes³⁸. El tiopental incrementa el umbral de excitabilidad neuronal y hace menos probable el desarrollo de una crisis convulsiva³⁹, y se utiliza, normalmente junto a midazolam, en el tratamiento de casos de epilepsia refractaria⁴⁰. El propofol se usa desde principios de los años 80 tanto para la inducción como para el mantenimiento anestésico, así como para la sedación de pacientes en UCI. Se metaboliza en hígado, es liposoluble y presenta una vida media de distribución y eliminación cortas, además de una baja capacidad de acumulación⁴¹. Probablemente su acción se centra en el receptor GABA, pero en una subunidad diferente a la de las benzodiazepinas y los barbitúricos⁴². El propofol se ha utilizado como alternativa al tiopental-midazolam en el tratamiento del status epiléptico refractario, y pese a que todavía no hay mucha información clínica, parece que podría ser un fármaco útil a este respecto⁴⁰. Sin embargo, se debe tener en cuenta la capacidad del propofol para inducir movimientos motores anormales⁴³. El origen de

estas alteraciones resulta controvertido y todavía no ha sido totalmente clarificado. Aunque algunos estudios atribuyen al propofol capacidad proconvulsiva^{44,45}, otros concluyen que estos fenómenos motores tienen casi siempre un origen diferente a la epilepsia^{46,47}. En ocasiones las "convulsiones" pueden ser confundidas con opistótonos, movimientos anormales, incremento en el tono muscular o mioclonías⁴⁸, inducidos probablemente por una actividad dopaminérgica excitatoria subcortical consecuencia del uso de una dosis baja de propofol. Estos movimientos desaparecerían al aumentar las dosis y predominar entonces una actividad GABA inhibitoria a nivel cortical⁴⁹. La inducción anestésica en pacientes epilépticos puede realizarse tanto con tiopental como con propofol, dependiendo la selección del agente inductor de las condiciones físicas del paciente y de la naturaleza de la intervención.

El etomidato, al igual que el propofol, también parece modular la transmisión GABAérgica, y probablemente inhibe la liberación de glutamato (neurotransmisor excitatorio) durante las crisis convulsivas⁵⁰. A pesar de las propiedades anticonvulsivas que manifiesta el etomidato es capaz de reducir la acción protectora de otros fármacos anticonvulsivantes como la carbamacepina y el fenobarbital⁵¹. El etomidato produce, frecuentemente, mioclonos no relacionados con actividad epileptiforme en el EEG⁵². También se ha demostrado que en pacientes epilépticos, el etomidato precipita una actividad electroencefalográfica epiléptica generalizada y probablemente su empleo en esta población deba evitarse⁵³. Por el contrario, el etomidato también ha sido empleado en el tratamiento de status epilépticos refractarios⁵⁴. No existen publicaciones convincentes que indiquen que el etomidato presente una actividad epileptogénica en individuos normales.

La ketamina es un antagonista del receptor del NMDA que recientemente se ha utilizado con éxito, tanto en humanos^{55,56} como en animales⁵⁷, para tratar situaciones prolongadas de status epiléptico refractario. A pesar de ello, es bien conocido el potencial epileptiforme de la ketamina; las convulsiones son uno de los efectos adversos asociados a su administración, y por ello no se recomienda su empleo en pacientes epilépticos^{58,59}. En estados de epilepsia refractaria parece encontrarse alterada la estructura de los receptores GABA, lo que podría disminuir la efectividad terapéutica de los fármacos GABAérgicos convencionales como las benzodiazepinas, los barbitúricos o el propio propofol⁶⁰. El receptor excitatorio del NMDA podría jugar entonces un papel importante en el tratamiento de cuadros de epilepsia refractaria. El receptor NMDA se activa cuando las convulsiones se perpetúan, por lo que la administración de ketamina, sólo sería efectiva en estadios tardíos del status epiléptico⁶¹. La ketamina bloquea el receptor del NMDA de dos formas: a bajas concentraciones reduce el tiempo de apertura del receptor y a altas concentraciones disminuye la frecuencia de apertura⁶². En cualquier caso, el empleo de ketamina en pacientes que no están sufriendo una crisis convulsiva en el momento de su administración, sigue sin poder ser recomendable y resulta, pues, controvertido.

Se ha puesto en tela de juicio la administración de atracurio en pacientes epilépticos, debido a las propiedades proconvulsivas de uno de sus metabolitos, la laudanosina. Sin embargo, diversos estudios sugieren que las concentraciones de laudanosina capaces de desarrollar crisis convulsivas, serían mucho más elevadas que aquellas obtenidas tras el metabolismo de una dosis clínica de atracurio empleada durante una anestesia convencional^{63,64}.

Anestésicos inhalatorios y epilepsia

El mecanismo de acción de los anestésicos inhalatorios no está totalmente aclarado. Los mecanismos más probables de acción serían la inhibición de la liberación de glutamato a nivel presináptico y/o la activación del receptor GABA^{65,66}. El enflurano es el único agente inhalatorio que presenta claras propiedades excitatorias y puede provocar convulsiones⁶⁷; no obstante, en la actualidad no se utiliza en anestesia veterinaria. Por el contrario, sevoflurano e isoflurano si son comúnmente utilizados, y han sido descritas anomalías en los registros electroencefalográficos inducidas por ambos agentes, así como temores, mioclonos y actividad motora parecida a convulsiones^{68,69}. Es posible que el enflurano manifieste esta actividad epileptogénica por activación de receptores del NMDA⁷⁰. El sevoflurano presenta una estructura molecular similar al enflurano y contiene siete átomos de flúor que le confieren propiedades excitatorias⁷¹. Aunque no hay información al respecto, parece que las propiedades epileptogénicas del sevoflurano se deben a un mecanismo similar al exhibido por el enflurano⁷². A pesar de sus propiedades epileptogénicas^{73,74} el sevoflurano no se encuentra contraindicado en pacientes epilépticos por la *British National Formulary*, aunque probablemente sería prudente evitar su uso. En comparación a enflurano y sevoflurano, el isoflurano se considera el agente inhalatorio más seguro en pacientes epilépticos, aunque también se han documentado casos en los que pacientes humanos anestesiados con este agente exhibieron crisis convulsivas⁷². Estudios recientes proponen que el isoflurano desarrolla su acción a diferentes niveles. En su mecanismo de acción se incluyen la actividad inhibitoria inducida por su unión al receptor GABA (actividad anticonvulsiva), así como el incremento de la función del receptor GluR6 (actividad proconvulsiva), y será la idiosincrasia de cada individuo la que haga que predominen unos u otros efectos⁷⁶. El isoflurano

ha sido utilizado en el tratamiento de status epiléptico refractario⁷⁷, y probablemente sea el agente de elección en el mantenimiento de pacientes con epilepsia.

Aplicación Clínica

Como se infiere de lo anteriormente expuesto, la anestesia de un paciente diagnosticado como epiléptico, no puede considerarse una práctica compleja. La mayoría de los fármacos anestésicos empleados en la práctica clínica diaria no presentan contraindicaciones claras en estos pacientes, a excepción de la ketamina y el enflurano. Sin embargo, algunos de ellos pueden considerarse más adecuados que otros. Así pues, debe tenerse muy en cuenta, al igual que en cualquier otro paciente que deba ser anestesiado, cual es su estado físico, así como las características de la intervención o método diagnóstico por el cual vaya a ser anestesiado.

En un paciente tipo que haya sido diagnosticado como epiléptico, pero con una condición física correcta, el protocolo anestésico no deja de resultar similar al que realizaríamos para cualquier otro paciente con un estado físico similar. Así, una premedicación con acepromacina o un agonista α_2 -adrenérgico, en combinación con un analgésico opiáceo como la morfina, resultaría adecuada. Las benzodiazepinas, tradicionalmente recomendadas en el paciente epiléptico, con frecuencia inducen excitación en animales poco deprimidos, dificultando el manejo y aumentando el estrés tanto del paciente como del veterinario. La administración de AINE's, como el carprofeno o el meloxicam, permitirán un aporte analgésico más efectivo gracias a una aproximación multimodal del dolor. Tanto el propofol como el tiopental serían adecuados para la inducción anestésica, debiendo evitarse en principio, en estos pacientes, el uso de ketamina. El anestésico inhalatorio de elección sería el isoflurano, ya que el sevoflurano ha sido asociado con una mayor incidencia en la aparición de convulsiones.

Pese a la técnica anestésica anteriormente descrita, cada paciente es distinto del anterior, no resultando por tanto correcta la estandarización de una práctica anestésica. Un paciente epiléptico puede además presentar patologías cardíacas, renales, hepáticas etc. que deberán ser tenidas en cuenta a la hora de diseñar un protocolo anestésico acorde a las necesidades del paciente.

Title**Anaesthesia in epileptic patients****Summary**

Nowadays, most of the anaesthetic drugs commonly employed, show a neuroprotective effect thanks to the central nervous system depression that they induce. Considering the patients' health status, benzodiazepines, α_2 -agonists or even phenothiazine derivatives (traditionally contraindicated) could be chosen. The use of analgesic drugs, both opioids and NSAIDs mixed with tranquilizers, decrease the probability of seizures, resulting in an extremely recommended combination. The status epilepticus refractarius has been treated with barbiturates and propofol. These drugs could be used for the anaesthetic induction, being the propofol even adequate for the maintenance. It has been recently reported the utility of ketamine in prolonged situations of refractory epilepsy. However, its epileptic potential is well known, not being recommended in these patients. Among all the inhalant anaesthetics normally employed for the anaesthetic maintenance, enflurane has been the only one showing its excitatory properties and its seizure capacity. On the contrary, isoflurane has been considered the safest inhalant anaesthetic in the epileptic patient.

Key words: Epilepsy, anaesthesia, seizures.

Bibliografía

1. Taylor SM: Trastornos neuromusculares. Convulsiones. En: Nelson RW, Couto CG (eds): Manual de Medicina Interna de Pequeños Animales, Madrid, Elsevier Science, 2002; 586-599.
2. Lemke KA: Anticholinergics and Sedatives. En: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA (eds): Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia, Ames, Blackwell Publishing, 2007; 203-239.
3. Tanelian DL, Kosek P, Mody I, et al: The role of the GABA_A receptor/chloride channel complex in anesthesia. *Anesthesiol* 1993; 78: 757-776.
4. Lukaski VM: Premedication and Sedation. En: Seymour C, Gleed R (eds): Manual of Small Animal Anaesthesia and Analgesia, BSAVA, Shurdington, 1999; 71-85.
5. Haskins SC, Farver TB, Patz JD: Cardiovascular changes in dogs given diazepam and diazepam-ketamine. *Am J Vet Res* 1986; 47: 795-798.
6. O'Carroll RE: Neuropsychological aspects of liver disease and its treatment. *Neurochem Res* 2008; 33: 683-690.
7. Maze M, Tranquilli W: Alpha-2 Adrenoceptor Agonists: Defining the Role in Clinical Anesthesia. *Anesthesiol* 1991; 74: 581-605.
8. Morais AHS, Muir III WW: The effects of medetomidine on cardiac contractility in autonomically blocked dogs. *Vet Surg* 1995; 24:356-364.
9. Puumal T, Riekkine PS, Sirvio J: Modulation of vigilance and behavioural activation by alpha-1 adrenoceptors in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 56: 705-712.
10. Ambrisko TD, Hikasa Y: Neurohormonal and metabolic effects of medetomidine compared with xylazine in beagle dogs. *Can J Vet Res* 2002; 66: 42-49.
11. Brearley JC, Walsh K: Neurological Disease. En: Seymour C, Gleed R (eds): Manual of Small Animal Anaesthesia and Analgesia, BSAVA, Shurdington, 1999; 231-236.
12. Oda Y, Toriyama S, Tanaka K, et al; The effect of dexmedetomidine on electrocorticography in patients with temporal lobe epilepsy under sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2007; 105(5): 1272-1277.
13. Baldessarini RJ: Drugs and the treatment of psychiatric disorders. En: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, et al. (eds): The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7ª ed, New York, Macmillan Publishing, 1985; 387-445.
14. Plumb DC: Veterinary Drug Handbook, 5ª ed. Stockholm, Pharma Vet Inc, 2005; 2-4.
15. Ebert U, Löscher W: Monoamine interactions in animal models of epilepsy. En: Palomo T, Beninger RJ, Archer T (eds): Interactive Monoaminergic Disorders. Madrid, Editorial Síntesis 1998; 555-572.
16. Torta R, Monaco F: Atypical antipsychotics and serotonergic antidepressants in patients with epilepsy: pharmacodynamic considerations. *Epilepsia* 2002; 43 (suppl. 2): 8-13.
17. Yokota K, Tatebayashi H, Matsuo T, et al: the effects of neuroleptics on the GABA-inuced C. current in rat dorsal root ganglion neurons: differences between some neuroleptics. *Br J Pharmacol* 2002; 135:1547-1555.
18. Anton-Stephen D: Preliminary observations on the psychiatric use of chlorpromazine. *J Ment Sci* 1953; 100:543-547.
19. Logothetis J: Spontaneous epileptic seizures and electroencephalographic changes in the course of phenothiazine therapy. *Neurology* 1967; 17: 869-877.
20. Garner JL, Kirby R, Rudloff E: The use of acepromazine in dogs with a history of seizures. *J Vet Emerg Crit Care* 2004; 14 (S1): S1-S17.
21. Tobias KM, Marioni-Henry K, Wagner R: A Retrospective Study on the Use of Acepromazine Maleate in Dogs With Seizures. *J Am Anim Hosp Assoc* 2006; 42: 283-289.

22. McConnell J, Kirby R, Rudloff E: Administration of acepromazine maleate to 31 dogs with a history of seizures. *J Vet Emerg Crit Care* 2007; 17(3): 262-267.
23. Lamont LA, Mathews KA: Opioids, Nonsteroidal Anti-inflammatories, and Analgesic Adjuvants. En: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA (eds): *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*, Ames, Blackwell Publishing, 2007; 241-2271.
24. Lauretti GR, Ahmad I, Plervry; The activity of opioids analgesics in seizure models utilizing N-methyl-DL-aspartic acid, kainic acid, cicuculline and pentylentetrazole. *Neuropharmacol* 1994; 33: 155-160.
25. Homayoun H, Khavandgar S, Namirian K, Gaskar SA, Dehpour AR: The role of nitric oxide in anticonvulsant and proconvulsant effects of morphine in mice. *Epilepsy Res* 2002; 48: 33-41.
26. Sagratella S, Massotti M: Convulsant and anticonvulsant effects of opioids: relationship to GABA-mediated transmission. *Neuropharmacol* 1982; 21: 991-1000.
27. Luft K, Woodward RM, Keana JF, Weber E: Inhibition of clonic seizure-like excitatory effects induced by intrathecal morphine using two NMDA receptor antagonists: MK-801 and ACE-1011. *Eur J Pharmacol* 1994; 252: 261-266.
28. Kay-Mungford P, Benn SJ, LaMarre J, Colon P: In vitro effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cyclooxygenase activity in dogs. *Am J Vet Res* 2000; 61: 802-810.
29. Wolfe LS: Eicosanoids: prostaglandins, thromboxanes, leukotrienes, and other derivatives of carbon-20 unsaturated fatty acids. *J Neurochem* 1982; 38: 1-14.
30. Seibert K, Zhang Y, Leahy K et al: Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase-2 in inflammation and pain. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91: 12013-12017.
31. Nakayama M, Uchimura K, Zhu RL et al: Cyclooxygenase-2 inhibition prevents delayed death of CA1 hippocampal neurons following global ischemia. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 10954-10959.
32. Wilingale HL, Gradiner NJ, McLynont N, Gilblett S, Grubb BD: Prostanoids synthesized by cyclo-oxygenase isoforms in rat spinal cord and their contribution to the development of neuronal hyperexcitability. *Br J Pharmacol* 1997; 122: 1593-1604.
33. Takemiya T, Yamagata K: Effects of COX-2 Inhibitors on Brain Diseases. En: *Trends in COX-2 Inhibitor Research*. Nova Science Publishers, New York, 2007; 47-75.
34. Takemiya T, Matsumura K, Yamagata K: Roles of prostaglandin synthesis in excitotoxic brain diseases. *Neurochem Int* 2007; 51: 112-120.
35. Akula KK, Dhir A, Kulkarni SK: Rofecoxib, a selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor increases pentylentetrazol seizure threshold in mice: Possible involvement of adenosinergic mechanism. *Epilepsy Res* 2008; 78: 60-70.
36. Parviainen I, Uusaro A, Kälviäinen R, Meraala E, Ruokonen E: Propofol in the treatment of refractory status epilepticus. *Int Care Med* 2006; 32: 1075-1079.
37. Johnston AJ, Steiner LA, Chatfield DA, et al: Effects of propofol on cerebral oxygenation and metabolism after head injury. *Br J Anaesth* 2003; 91 (6): 781-786.
38. Hans P, Bonhomme V: Neuroprotection with anesthetic agents. *Curr Opin Anaesthesiol* 2001; 14: 491-496.
39. Nieminen K, Wsteren S, Kokki H, Yppärilä H, Hyvärinen A, Partanen: Sevoflurane anaesthesia in children after induction of anaesthesia with midazolam and thiopental does not cause epileptiform EEG. *Br J Anaesth* 2002; 89 (6): 853-856.
40. Rossetti AO, Reichhart MD, Schaller MD, Despland PA, Bogousslavsky J: Propofol Treatment of Refractory Status Epilepticus: A Study of 31 Episodes. *Epilepsia* 2004; 45 (7): 757-763.
41. Stecker MM, Dramer TH, Raps EC, et al: Treatment of refractory status epilepticus with propofol: clinical and pharmacokinetic findings. *Epilepsia* 1998; 39:18-26.
42. Hotkamp M, Tong X, Walker MC: Propofol in subanesthetic doses terminates status epilepticus in a rodent model. *Ann Neurol* 2001; 49: 260-263.
43. Belda E, Laredo FG, Escobar M, Murciano J, Soler M, Agut A: Incidencia de movimientos excitatorios tras el empleo de propofol en la especie canina. *Clin Vet Peq Anim* 2003. 23(2): 107-111
44. Yasukawa M, Yasukawa K: Convulsion in two non-epileptic patients following induction of anesthesia with propofol. *Masui* 1999; 48: 271-274.
45. Iwasaki F, Mumura M, Yamazaki Y, et al: Generalized tonic-clonic seizure induced by propofol in a patient with epilepsy. *Masui* 2001; 50: 168-170.
46. Reddy RV, Moorthy SS, Dirdorf SF, et al: Excitatory effects and electroencephalographic correlation of etomidate, thiopental, methohexital, and propofol. *Anesth Analg* 1993; 77: 1008-1011.
47. Soriano SG, Eldredge EA, Wang FK, et al: The effect of propofol on intraoperative electrocorticography and cortical stimulation during awake craniotomies in children. *Paediatr Anaesth* 2000; 10: 29-34.
48. Walder B, Tramèr MR, Seck M. Seizure-like phenomena and propofol: a systematic review. *Neurol* 2002; 58: 1327-1332.
49. Borgeat A, Dessibourg C, Popovic V, et al: Propofol and spontaneous movements: an EEG study. *Anesthesiol* 1991; 74: 24-27.
50. Patel PM, Goskovic RL, Drummond JC, Cole DJ: Etomidate reduces ischemia-induced glutamate release in the hippocampus in rats subjected to incomplete forebrain ischemia. *Anesth Analg* 1995; 80: 933-999.
51. Borowicz KK, Gasior M, Kleinrok Z, Czuczwar SJ: Influence of isradipine, nifedipine and dantrolene on the anticonvulsive actions of conventional antiepileptics in mice. *Eur J Pharmacol* 1997; 323: 45-51.
52. Ghoneim MM, Yamada T: Etomidate: a clinical and electroencephalographic comparison with thiopental. *Anesth Analg* 1977; 478-481.
53. Ebrahim ZY, DeBoer GE, Luders H, et al: Effect of etomidate on the electroencephalogram of patients with epilepsy. *Anesth Analg* 1986; 65: 1004-1008.
54. Yeoman P, Hutchinson A, Byrne A, et al: Etomidate infusions for the control of refractory status epilepticus. *Int Care Med* 1989; 15: 255-300.
55. Boyd SG, Dan B: Cortical sensitivity in refractory status epilepticus. *Clin Neuropharm* 2000; 111(S1): S156-S164.
56. Mewasingh LD, Sékhara T, Aebly A, Christiaens FJC, Dan B: Oral ketamine in paediatric non-convulsive status epilepticus. *Seizure* 2003; 12: 483-489.
57. Serrano S, Hughes D, Chandler K: Use of Ketamine for the Management of Refractory Status Epilepticus in a Dog. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 194-197.

58. Kugler J, Doenicke A: Ketamine-anticonvulsive and proconvulsive actions. *Anaesthetist* 1994; 43: 52-57.
59. Plumb D: Veterinary Drug Handbook, 3rd ed. Ames, Ames 1999: 362-365.
60. MacDonald RL, Olsen RW: GABA_A receptor channels. *Ann Rev Neurosci* 1994; 17: 569-602.
61. Borris DJ, Bertram EH, Kapur J: Ketamine controls prolonged status epilepticus. *Epilepsy Res* 2000; 42: 117-122.
62. Borowicz KK, Czuczwar SJ: Effects of etomidate, ketamine or propofol, and their combinations with conventional antiepileptic drugs on amygdala-kindled convulsions in rats. *Neuropharmacol* 2003; 45: 315-324.
63. Tateishi A, Zornow MH, Scheller MS, Canfell PC: Electroencephalographic effects of laudanosine in an animal model of epilepsy. *Br J Anaesth* 1989; 62(5): 548-552.
64. Grigore AM, Brusco L Jr, Kuroda M, Koorn R: Laudanosine and atracurium concentrations in a patient receiving long-term atracurium infusion. *Crit Care Med* 1998; 26(1): 180-183.
65. Schlame M, Hemmings HC Jr: Inhibition by volatile anesthetics of endogenous glutamate release from synaptosomes by presynaptic mechanism. *Anesthesiol* 1995; 82: 1406-1416.
66. Harrison NL, Kugler JL, Jones MV, et al: Positive modulation of human gamma-aminobutyric acid type A and glycine receptors by the inhalation anesthetic isoflurane. *Mol Pharmacol* 1993; 44: 628-632.
67. Fleming DC, Fitzpatrick J, Fariello RG, et al: Diagnostic activation of epileptogenic foci by enflurane. *Anesthesiol* 1980; 52: 431-433.
68. Scheller MS, Nakakimura K, Fleischer JE, et al: Cerebral effects of sevoflurane in the dog: comparison with isoflurane and enflurane. *Br J Anaesth* 1990; 65: 388-392.
69. Osawa M, Shingu K, Murakawa M, et al: Effect of sevoflurane on central nervous system electrical activity in cats. *Anesth Analg* 1994; 79: 52-57.
70. Maciver MB, Kendig JJ: Enflurane-induced burst discharge of hippocampal CA1 neurons is blocked by NMDA receptor antagonist APV. *Br J Anaesth* 1989; 63: 296-305.
71. Rudo FG, Krantz JC Jr. Anaesthetic molecules. *Br J Anaesth* 1974; 46: 181-189.
72. Iijima T, Nakamura Z, Iwao Y, Sankawa H: The epileptogenic properties of the volatile anesthetics sevoflurane and isoflurane in patients with epilepsy. *Anesth Analg* 2000; 91: 989-995.
73. Mohanram A, Kumar V, Iqbal Z, Markan S, Pagel PS: Teperitive generalized seizure-like activity during emergence from sevoflurane anesthesia. *Can J Anaesth* 2007; 54(8): 657-661.
74. Rewari V, Sethi D: Recurrence of focal seizure activity in an infant during induction of anaesthesia with sevoflurane. *Anaesth Intensive Care* 2007; 35(5): 788-791.
75. British National Formulary. London: BMA, 2000; 40: 572-573.
76. Kopjas NK, Jones RT, Bany B, Patrylo PR: Reeler mutant mice exhibit seizures during recovery from isoflurane-induced anesthesia. *Epilepsy Res* 2006; 69: 87-91.
77. Mirsattari SM, Sharpe MD, Young B: Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. *Arch Neurol* 2004; 61: 1254-1259.