



**USO DE KETAMINA EN ESTATUS EPILÉPTICO REFRACTARIO EN UN  
BEAGLE**

**USE OF KETAMINE IN REFRACTORY STATUS EPILEPTICUS IN A  
BEAGLE**

Soria Tobar, L. y Villa Bueno, B.

Facultad de Veterinaria de la UCM. Madrid, España. Correspondencia del autor

lusoria@ucm.es

**RESUMEN**

El estatus epiléptico (ES) es la complicación más importante en los pacientes epilépticos. Se presenta el caso clínico de una Beagle de 15 meses en tratamiento con imepitoína con estatus epiléptico refractario secundario a un proceso inflamatorio idiopático. El tratamiento inicial con diazepam fue inefectivo al estar en tratamiento con imepitoína. El uso de fenobarbital también fue insuficiente. El control inicial de ES se consiguió con propofol y posteriormente ketamina. El cese permanente de la actividad convulsiva al iniciar el tratamiento con ketamina avala su eficacia en el control del estatus epiléptico refractario.

**Palabras clave:** estatus epiléptico refractario, ketamina, imepitoína, propofol

**ABSTRACT**

Status epilepticus (ES) is the most important complication in patients diagnosed with epilepsy. Presenting the clinic case of a 15-months-old female beagle treated with imepitoin with refractory epileptic status secondary to an idiopathic inflammatory process. The initial treatment with diazepam was unsuccessful due to the imepitoin treatment; the use of fenobarbital was also insufficient. The control of the ES was achieved by propofol initially; and

by ketamine afterwards. The definitive control of the crisis with ketamine supports its efficacy in the control of refractory status epilepticus.

**Key words:** refractory status epilepticus, ketamine, imipenem, propofol

## INTRODUCCIÓN

Se define *ataque epiléptico* como una crisis cerebral que resulta de una descarga neuronal excesiva debida a un desequilibrio entre la neurotransmisión excitatoria (mediada principalmente por el neurotransmisor glutamato) e inhibitoria (mediada por el neurotransmisor inhibitorio GABA). Algunas neuronas tienen tendencia a activarse a un ritmo superior al normal en la corteza cerebral o estructuras subcorticales. Estos núcleos neuronales con tendencia a la excitación constituyen el foco epileptógeno. Se postula que la descarga epiléptica desencadena el aumento de los niveles de potasio extracelular y la consecuente alteración en la homeostasia del calcio a este nivel. Estos niveles bajos de calcio, serían los responsables del incremento en la excitabilidad de las neuronas y la propagación de la actividad convulsiva. Numerosos estudios demuestran un aumento en las concentraciones de glutamato y alteraciones en la funcionalidad de los receptores de GABA en pacientes con epilepsia.

Se define *crisis en rachas/clúster* a dos o más ataques que ocurren entre un periodo variable de tiempo (minutos u horas) a lo largo de un día con recuperación completa de la consciencia entre ellas.

Un paciente se encuentra en *Estatus epiléptico (SE)*, cuando presenta crisis epilépticas de duración mayor a 5 minutos o varias crisis seguidas sin recuperar la consciencia entre ellas. El SE se origina por un fallo en los mecanismos que, en situaciones normales, detienen y aíslan la propagación de la convulsión. Cualquier alteración de estos mecanismos puede producir un aumento en la actividad neuronal del foco epileptógeno que, junto con la disminución de la actividad inhibitoria de las neuronas GABAérgicas, permitirá la propagación de la descarga. De esta manera, la descarga inicial se distribuye a amplias zonas del cerebro produciendo crisis tónico-clónicas generalizadas que tienen como consecuencia una demanda metabólica masiva, que se verá exacerbada por la excitotoxicidad mediada por la liberación de glutamato, y reducción del efecto GABAérgico. Este fenómeno se conoce como la “teoría de la excitotoxicidad del daño neuronal”. En fases avanzadas de SE se produce la activación de los receptores NMDA (N-Metil- D-Aspartato), a través de los cuales el glutamato realiza su función excitatoria. Elevadas concentraciones de glutamato originan la activación de estos receptores y la apertura de los canales de calcio. El incremento masivo de los niveles de calcio en el interior de las neuronas desencadena una cascada neuroquímica que conlleva la muerte celular.

En los primeros 2 minutos tras el inicio de una convulsión ya existe alteración de la homeostasis normal del cerebro. Durante los primeros 15 minutos de una crisis tónico-clónica generalizada se produce la activación del sistema nervioso autónomo simpático, cardiovascular y respiratorio. Esta situación conlleva a un aumento de la presión arterial, hipertermia, aumento del gasto cardiaco, del flujo sanguíneo cerebral y del consumo de oxígeno, hiperglucemia, disminución generalizada del pH y disminución de la presión parcial de O<sub>2</sub>. Posterior a este estado hipermetabólico se desencadena una situación de hipotensión con deterioro metabólico (hipoglucemia, aumento presión intracraneal (PIC), acidosis metabólica, hipertermia, arritmias e isquemia cerebral).

### **PRESENTACIÓN DEL CASO**

Acude al Servicio de Hospitalización y UCI del Hospital Clínico Veterinario Complutense “Maya”, beagle, hembra, entera de 15 meses, tratada con imepitoína 10 mg/kg/12h (Pexion®) por sospecha de epilepsia idiopática presentando un cuadro de estatus epiléptico de 5 horas de duración. Al ingreso el paciente presenta crisis tónico-clónicas generalizadas, babeo, midriasis, hipertermia severa (43°C), taquicardia y taquipnea. Se administran oxigenoterapia y diazepam 1 mg/kg intrarrectal (IR) dos dosis para intentar frenar la actividad convulsiva y proceder a cateterizar la vena cefálica. Posteriormente se administran dos dosis intravenosas (IV) de diazepam (1 mg/kg) y fenobarbital (2 mg/kg) seguida de una CRI (Constant Rate Infusion) de fenobarbital (2mg/h). Al no cesar las crisis se opta por infundir propofol 2 mg/kg IV cesando la actividad epiléptica. Se suma al tratamiento manitol 1 gr/kg IV en 20 minutos para disminuir la PIC, elevación de la cabeza 30° y se inician medidas pasivas de bajada de temperatura (normalizándose en 30 minutos). 45 minutos después el paciente presenta otro ataque y se administran fenobarbital (2mg/kg IV) y diazepam (1 mg/kg IV) sin conseguir control de las crisis. Ante este hecho se vuelve a administrar propofol (1 mg/kg IV) consiguiendo control de las crisis por lo que se añade una CRI de propofol (6mg/kg/h) y se incrementa la dosis de CRI fenobarbital a 3 mg/h. Tras 24h de control de crisis se inicia la disminución paulatina de la CRI de propofol volviendo a la actividad convulsiva a la media hora. Ante la evolución desfavorable se realiza una Resonancia magnética intracraneal (RM) y análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR). En la RM se observa cambios severos cerebrales multifocales, cambios simétricos en el hipocampo y posible inflamación difusa cerebral. En el análisis de LCR se observa pleocitosis mixta confirmando la existencia de un proceso idiopático inflamatorio iniciándose tratamiento IV con metilprednisolona 1 mg/kg/día y ranitidina 1 mg/kg/12h. Se investiga en el LCR la presencia de moquillo, toxoplasma, neospora, anaplasma, flavivirus, leishmania y ehrlichia

siendo negativas. Ante la necesidad de reducir la CRI de propofol para evitar el síndrome de infusión de propofol (SIP) se instaura una CRI de ketamina (3 mg/kg/h) y diacepam (0,5mg/kg/h) a la vez que se disminuye la dosis de la CRI de propofol un 25% cada 4 horas hasta suspender. El paciente presenta en 24h 3 crisis parciales aisladas con respuesta favorable a dosis estándar IV de propofol o diazepam. A lo largo del día se retiran gradualmente las CRI de fenobarbital, ketamina y diacepam, permaneciendo sólo en tratamiento con fenobarbital 2 mg/kg/12h IM, metilpredisolona y ranitidina. Tras 24h con este tratamiento en la exploración neurológica del paciente se observa estupor, circling izquierdo y ausencia de respuesta de amenaza. Al tratamiento previo se le añade Bromuro potásico (KBr) 30 mg/kg/24h vía oral (VO) puesto que el paciente tolera ya alimentación. Tras 3 días sin actividad convulsiva se procede al alta del paciente persistiendo ligera depresión y ausencia bilateral de respuesta a la amenaza. El tratamiento VO instaurado fue fenobarbital 2 mg/kg/12h, KBr 30 mg/kg/24h, prednisona 1 mg/kg/24h y famotidina 1 mg/kg/24h. Actualmente el paciente no presenta ninguna alteración en la exploración neurológica y sigue sin presentar crisis.

## DISCUSIÓN

El SE es una urgencia médica vital que requiere una acción rápida para detener las convulsiones. Como cualquier urgencia, la aproximación inicial siempre ha de realizarse mediante el A (Airway), B (Breathing), C (Circulation). La primera línea de tratamiento de SE es diacepam (hasta 3 bolos 0,5mg/K IV o IR). En los pacientes en tratamiento con imepitoína (como en el caso descrito) hay que tener en cuenta que actúa uniéndose a los receptores de benzodiazepinas del GABA. Por lo tanto en nuestro paciente los receptores del GABA ya estaban ocupados, impidiendo que el diacepam tuviese efecto a dosis convencionales. Aún usando dosis más altas de diacepam (1mg/kg), éstas fueron inefectivas. En este caso nos encontramos ante un SE refractario dado que el paciente no responde ni a la primera (diacepam) ni a la segunda (fenobarbital) línea de tratamiento teniendo que recurrir a una tercera línea de tratamiento con agentes anestésicos (propofol). No se empleó levetiracetam por motivos económicos. El uso de propofol en CRI tiene limitaciones, como el SIP. El SIP es un síndrome que ocurre en pacientes que han estado expuestos a dosis de propofol superiores a 4mg/Kg/h durante más de 48h, caracterizado por acidosis metabólica, hiperlipidemia, rabiomiolisis e hiperpotasemia originando arritmias cardíacas, bradicardia y potencialmente la muerte del paciente. La ketamina es un potente antagonista de los receptores NMDA por lo que en fases avanzadas de SE hay evidencias de su eficacia y supone una buena alternativa al propofol (aunque no hay estudios clínicos sobre seguridad y eficacia en perros). Además la ketamina tiene efecto

neuroprotector ya que el receptor NMDA está asociado a exceso de calcio intracelular y a muerte celular, si bien un antagonismo excesivo de los receptores puede estar relacionado con neurotoxicidad.

El aumento de la PIC es frecuente durante el SE debido al edema cerebral que se desarrolla durante una crisis convulsiva. El aumento de la PIC puede tratarse con bolos de manitol o suero hipertónico salino IV y para su prevención se recomienda mantener al paciente con la cabeza elevada en un ángulo mayor de 30° a fin de que el drenaje venoso pasivo sea más fácil y no comprimir las yugulares. La hipertermia debida a actividad motora constante durante el SE es la complicación más frecuente y origina daño cerebral estando correlacionada con daño residual del SNC. Además puede originar el desarrollo de otras complicaciones graves (coagulación intravascular diseminada, hipoglucemia, hipotensión...). El control rápido de la hipertemia es vital en estos pacientes.

## CONCLUSIONES

- El SE es una urgencia clínica vital. Es importante el control de las crisis en el menor periodo de tiempo posible, debido a que a partir de los 2 minutos de actividad convulsiva los posibles daños permanentes en el paciente son graves.
- Aunque según los protocolos para el tratamiento de estatus epiléptico se recomienda la administración de diazepam, la interacción de éste con la imepitoína (se unen a los mismos receptores) hace poco efectivo su uso inicial incluso a dosis altas en animales tratados con este fármaco.
- Se debe considerar el uso de ketamina en el SE refractario por su efecto neuroprotector puesto que se une a los receptores NMDA de la corteza límbica, y el núcleo accumbens, evitando la acción del glutamato en los núcleos epileptógenos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Haley A, Platt S: Status epilepticus. En Platt S, Garosi L: *Small Animal Neurological Emergencies*, 1º Ed. London, Manson Publishing/The Veterinary Press, 2012; 417-433
- Kam P.C.A. y Cardone D. 2007. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia*, 62, 690–701;10.1111/j.1365-2044.2007.05055.x
- Patterson E. 2014. Status epilepticus and cluster seizures. *Vet Clin Small Anim* 44 1103 1112. 10. 1016/j.evsm.2014.07.007
- Podell M et al. 2016. 2015 ACVIM small animal consensus statement on seizure management in dogs. *J Vet Intern Med*. Jan-Feb; 10.1111/jvim.13841

Serrano S, et al. 2006. Use of ketamine for the management of refractory status epilepticus in a dog. *J Vet Intern Med.* Jan-Feb;20(1):194-7.

10.1111/j.1939-1676.2006.tb02841.x

Zimmermann R, Hülsmeier V-, Sauter-Louis C, Fischer A. 2009. Status epilepticus and epileptic seizures in dogs. *J Vet Intern Med.* Sep-Oct;23(5):970-6. 10.1111/j.1939-1676.2009.0368.x