



***Facultad de Medicina y Ciencias de la salud
Universidad Abierta Interamericana***

Año 2023
Trabajo final de carrera (tesis)

***UTILIDAD DE LA KETAMINA EN EL STATUS EPILEPTICO
REFRACTARIO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA***

***THE USEFULNESS OF KETAMINE IN REFRACTORY STATUS EPILEPTICUS:
A SYSTEMATIC REVIEW***

Alumno:

Stanchi Cecilia Agustina

CeciliaAgustina.Stanchi@Alumnos.uai.edu.ar

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2290-1176>

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud - Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Marcelo Adrián Estrin

MarceloAdrian.Estrin@uai.edu.ar

ORCID: <https://orcid.org/0000-00025748-3109>

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud - Universidad Abierta Interamericana



UTILIDAD DE LA KETAMINA EN EL STATUS EPILEPTICO REFRACTARIO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Autores: Stanchi C, Estrin A

THE USEFULNESS OF KETAMINE IN REFRACTORY STATUS EPILEPTICUS: A SYSTEMATIC REVIEW

Authors: Stanchi C, Estrin A

RESUMEN

Introducción: El estado epiléptico es la presencia de convulsiones continuas o de convulsiones aisladas de repetición, con alteración de la conciencia en el periodo interictal. El estado epiléptico incluye numerosos subtipos como son el convulsivo generalizado y la variante no convulsiva.

Se estima que cada convulsión debe durar entre 15 y 30 minutos para que cumpla los criterios de estado epiléptico. Se considera al estado epiléptico como una situación en la que la duración de las convulsiones exige el uso inmediato de tratamiento anticonvulsivo, generalmente cuando las convulsiones duran más de 5 minutos.

El estado epiléptico refractario es aquel que persiste a pesar del tratamiento con drogas anticonvulsivantes.

Material y métodos: Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura siendo seleccionados 10 artículos científicos abordando el uso de la Ketamina en el status epiléptico refractario y sus efectos en las siguientes bases de datos tales como Pubmed, Scielo, Elsevier en los siguientes idiomas: español y inglés, entre los años 2000 al 2023.

Resultados: De la bibliografía preseleccionada fueron elegidos 10 artículos por cumplir por los criterios de inclusión y exclusión.

Palabras Clave: *Ketamine; Status epilepticus; Refractory; Adults; Treatment.*

ABSTRACT

Introduction: Status epilepticus is the presence of continuous seizures or repeated isolated seizures, with altered consciousness in the interictal period. Status epilepticus includes numerous subtypes such as generalised convulsive and non-convulsive variants. It is estimated that each seizure must last between 15 and 30 minutes to meet the criteria for status epilepticus. Status epilepticus is considered to be a situation in which the duration of seizures requires immediate use of anticonvulsant treatment, usually when seizures last longer than 5 minutes. Refractory status epilepticus is one that persists despite treatment with anticonvulsant drugs.

Material and methods: A systematic review of the literature was carried out and 10 scientific articles addressing the use of Ketamine in refractory status epilepticus and its effects were selected from the following databases such as Pubmed, Scielo, Elsevier in the following languages: Spanish and English, between 2000 and 2023.

Results: Eleven articles were selected from the pre-selected bibliography because they met the inclusion and exclusion criteria.

Keywords: *Ketamine; Status epilepticus; Refractory; Adults; Treatment*



INTRODUCCION

Una convulsión es un fenómeno paroxístico producido por descargas anormales, excesivas e hipersincrónicas de un grupo de neuronas del sistema nervioso central. Esta anomalía del SNC se manifiesta de diferentes formas, van desde una actividad convulsiva hasta fenómenos de experiencia subjetiva.

La epilepsia es un trastorno en el que una persona tiene convulsiones recurrentes debido a un proceso crónico subyacente. (2)

Las convulsiones se clasifican en parciales (focales) o generalizadas. Las parciales son aquellas en las que la actividad convulsiva se circunscribe a zonas delimitadas de la corteza cerebral mientras que las generalizadas abarcan regiones difusas del encéfalo.

Las convulsiones parciales se clasifican en: Parciales simples, parciales complejas, parciales con generalización secundaria. Mientras que las generalizadas se clasifican en: Crisis de ausencia, Convulsiones de ausencia atípicas, Tónico-Clónicas, Atónicas y Mioclónicas. (3)

Las causas de las convulsiones y epilepsia son consecuencias de un desequilibrio entre la excitación e inhibición dentro del SNC. Factores que influyen en la causa son la fiebre, alteraciones genéticas, antecedentes familiares, traumatismos craneales penetrantes y lesiones cerebrales traumáticas. (2)

El ESTADO EPILEPTICO es la presencia de convulsiones continuas o de convulsiones aisladas de repetición, con alteración de la conciencia en el periodo interictal.

El estado epiléptico puede dividirse en Convulsivo y no Convulsivo, donde se encuentran diferentes variables.

En la variante convulsiva se encuentran el Estado Epiléptico Convulsivo Generalizado, Estado Epiléptico Convulsivo Focal mientras que en la variante no Convulsiva se encuentran el Estado Epiléptico No Convulsivo, Generalizada (o de ausencia), Focal

(Complejo parcial) y Estado Convulsivo Sutil. (5)

Se estima que cada convulsión debe durar entre 15 y 30 minutos para que cumpla los criterios de estado epiléptico. Se considera al estado epiléptico como una situación en la que la duración de las convulsiones exige el uso inmediato de tratamiento anticonvulsivo, generalmente cuando las convulsiones duran más de 5 minutos. (2)

El estado epiléptico refractario es aquel que persiste a pesar del tratamiento con drogas anticonvulsivantes. El estado epiléptico convulsivo es una urgencia en la que las crisis convulsivas prolongadas se asocian a inestabilidad cardiorrespiratoria, hipoxia, hipoglucemia e hipertermia y conducen a una lesión neuronal irreversible. (6)

El tratamiento de apoyo ayuda a corregir estos desequilibrios fisiológicos. Las causas más frecuentes son supresión de fármacos antiepilépticos o falta de seguimiento del tratamiento, trastornos metabólicos, toxicidad de los fármacos, infecciones y tumores del SNC, epilepsia resistente y traumatismos craneales. (10)

Para el diagnóstico del estado epiléptico debe identificarse la causa y tratarlo apropiadamente. La falla del diagnóstico y tratamiento puede generar un empeoramiento del cuadro y generar complicaciones. Para establecer el diagnóstico se debe realizar una anamnesis seguida de un examen físico para evaluar el nivel de conciencia del paciente, un electroencefalograma para registrar si hay actividad epiléptica y un laboratorio para evaluar si hay alteraciones metabólicas o consumo de drogas ilícitas. La realización de una Resonancia Magnética o una Tomografía Computarizada permiten ver la localización de una lesión cerebral en caso de que exista. (6)



FARMACOCINETICA DE KETAMINA

La Ketamina (fig 1) es un derivado del psicotomimético fenciclidina que se comporta como anestésico de acción corta. La acción anestésica se caracteriza por un estado de pérdida de la conciencia, inmovilidad, amnesia y profunda analgesia. (1)

La ketamina es el único anestésico intravenoso con efectos analgésico, hipnótico y amnésico. (1)

Se administra por vía intravenosa, vía intramuscular e vía oral. Por su elevada liposolubilidad atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica, donde alcanza concentraciones cuatro o cinco veces mayores a la del plasma. Para la vía intramuscular, el umbral se sitúa en los 10-15 mg, obteniéndose ligeros efectos con dosis de 15 a 30 mg. Efectos suaves con dosis de 25 a 50 mg, y fuertes con 40-100 mg mientras que el umbral de la vía oral se sitúa en los 40-50 mg, obteniéndose ligeros efectos psicodélicos con dosis de 50-100 mg, leves con 75-300 mg, e intensos con 200-450 mg.(1)

La duración de los efectos depende de la dosis y de la vía de administración utilizada. En el caso de la vía oral, los efectos aparecen entre los 5 y los 20 minutos y se pueden prolongar unas dos horas. La vía intramuscular antes de los 5 minutos produce efectos que se pueden prolongar hasta una hora y media. (1)

La ketamina es metabolizada por los sistemas enzimáticos hepáticos, principalmente por la vía del citocromo P-450, siendo la ruta principal la N-desmetilación para formar norketamina (metabolito I). Esta puede ser hidroxilada en una o más posiciones del anillo ciclohexanona, formándose compuestos como la hidroxinorketamina (metabolito II) que se conjugan con ácido glucurónico, produciendo compuestos hidrosolubles que se excretan en orina. (4)

Por otro lado, es muy escasa la presencia de los metabolitos o la propia Ketamina en orina o heces sin

conjugar.

La ketamina produce un estado mental peculiar en el que los pacientes no parecen estar dormidos ni anestesiados, sino más bien “desconectados” de su ambiente, situación que se denomina “disociación”, produciendo relativamente una leve depresión respiratoria y cardiovascular.(7)

La narcosis se califica como anestesia «disociativa». Este estado cataléptico, durante el cual los ojos permanecen abiertos, se caracteriza por un nistagmo lateral; se conservan los reflejos corneal y fotomotor. Se observa una hipertonía muscular y, en ocasiones, movimientos. (7)

Su modo de acción (fig 2) original es por bloqueo no competitivo de los receptores-canales N-metil-D-aspartato (NMDA) lo que le confiere propiedades muy distintas, induciendo una anestesia al activar el sistema límbico y desconectar las vías talamoneocorticales. Tiene propiedades antiepilépticas y, de modo experimental, neuroprotectoras. (9)

La ketamina interactúa con numerosos sitios de unión: receptores monoaminérgicos, colinérgicos u opioides, canales de sodio y de calcio. Sin embargo, el antagonismo de los receptores NMDA es responsable de las propiedades más específicas: efectos amnésicos y psicosensoresiales, analgesia y neuroprotección. Los receptores NMDA se encuentran ampliamente distribuidos en el SNC. Son receptores celulares pertenecientes a un subgrupo (GluN) de los receptores ionotrópicos, un tipo de receptores de glutamato presente en las sinapsis neuronales, que participa en la regulación del potencial excitatorio postsináptico, teniendo un rol en la plasticidad neuronal, el aprendizaje y la memoria. También está involucrado en la patogenia de enfermedades neurológicas como la



epilepsia, el accidente cerebrovascular e enfermedades neurológicas degenerativas. (8)

USO DE KETAMINA EN STATUS EPILEPTICO REFRACTARIO

La ketamina fue desarrollada en 1962 por la empresa farmacéutica estadounidense Parke-Davis. Tres años más tarde, McCarthy encontró la primera evidencia de que la ketamina tenía efectos anticonvulsivos en modelos animales de epilepsia creados mediante métodos eléctricos o químicos. Estos hallazgos fueron rápidamente validados en pacientes, planteando la posibilidad de usar ketamina para tratar el SE (Status epiléptico), aunque esta posibilidad fue rápidamente cuestionada. Kayama e Iwama realizaron experimentos utilizando un modelo de gato y descubrieron que la ketamina puede inducir cambios epilépticos basándose en registros de electroencefalogramas. Sin embargo, un estudio similar realizado por Corson en voluntarios humanos rechazó esta conclusión. Estos autores encontraron que la ketamina no inducía ataques epilépticos en pacientes epilépticos o sujetos normales, y no había evidencia que respaldara la idea de que la ketamina pudiera inducir o exacerbar ataques epilépticos, contrariamente a la conclusión de Kayama. (11)

En los últimos años, muchos investigadores han informado que durante las crisis epilépticas prolongadas, la cantidad de receptores GABA-A activados en la membrana postsináptica disminuye gradualmente, mientras que la cantidad de receptores GABA-A inactivos aumenta. Estos cambios dan como resultado una eficacia significativamente reducida de los fármacos antiepilépticos (FAE) que se dirigen al sistema GABAérgico, como Diazepam, Clonazepam, Acido Valproico, Midazolam, Propofol y Fenobarbital. El aumento de la dosis del FAE puede restaurar su eficacia, pero al mismo tiempo aumenta significativamente los efectos secundarios del FAE sobre la función cardiopulmonar, lo que limita el uso clínico de esta dosis incrementada. Sin embargo, el estudio de Dingleline informó que la reducción de la

actividad de los receptores GABA aumentó significativamente el número y la actividad de los receptores de N-metil-d-aspartato (NMDA) sensibles al glutamato. Este proceso conduce luego a un aumento progresivo de la hiperexcitabilidad neuronal, lo que lleva al desarrollo de la RSE (Status epiléptico refractario). (11)

La ketamina es un antagonista no competitivo del receptor NMDA que puede tratar el SE bloqueando la neurotransmisión glutamatérgica mediada por el receptor NMDA. Además, la ketamina también tiene efectos neuroprotectores al bloquear la neurotoxicidad mediada por el receptor NMDA mediada por glutamato. Por tanto, la ketamina se ha propuesto como un nuevo agente terapéutico para el tratamiento del SE. (1) Los datos actuales, sin un sesgo de selección aparente, sugieren que la KET, aunque potencialmente útil en algunos pacientes, no proporciona un control a largo plazo del SE en la mayoría de los episodios de SRSE (Síndrome de status epiléptico refractario), incluso cuando se administra en dosis relativamente altas durante la primera semana de tratamiento, también es eficaz. (11)

El uso de ketamina tiene beneficios. En primer lugar, los antagonistas del receptor NMDA se dirigen a receptores que se sabe que están regulados positivamente durante SE/RSE/SRSE y contribuyen a la excitotoxicidad. En segundo lugar, los antagonistas del receptor NMDA proporcionan cierto grado de neuroprotección incluso después del SE. En tercer lugar, la ketamina está fácilmente disponible y es barata, lo que permite su uso en una variedad de entornos. En cuarto lugar, las propiedades simpaticomiméticas de la ketamina son particularmente ahorradoras de vasopresores, lo que reduce la necesidad de compuestos vasoactivos para contrarrestar la hipotensión común con otros agentes anestésicos intravenosos utilizados en el SE. (11) Finalmente, según la literatura hasta la fecha, los efectos secundarios son menores en poblaciones neurológicas, a pesar de las preocupaciones iniciales sobre la posible neurotoxicidad. (9)



MATERIALES Y METODOS

Este proyecto se trata de una revisión sistemática de la literatura de tipo retrospectivo, fue realizado durante el transcurso del año 2023 en Buenos Aires- Argentina. Para el presente trabajo, se efectuó una búsqueda exhaustiva en las siguientes bases de datos: Pubmed, Scielo, Elsevier con los siguientes filtros: free full text, sin restricción de idioma, entre el periodo de 2000-2023 y se encontraron 97 artículos. Posteriormente se utilizaron los términos **MESH** (Medical Subject Heading): "**Ketamine** ;" **Status epilepticus**" y el operador booleano AND para restringir los datos. De los 97 artículos científicos, se excluyeron los artículos que no contenían información relevante al tema central de investigación, aquello no dirigido a adultos mayores, otros que no pertenecían a las bases de datos establecidas para fines de esta investigación. En total fueron seleccionados 10 artículos del tipo de revisiones sistemáticas, casos controles y revisiones; se realizó lectura de todos estos resúmenes.

A continuación, se limitó el número de artículos encontrados por los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de Inclusión

- Estudios realizados en los últimos 13 años a cerca del uso de Ketamina en el status epiléptico refractario en adultos mayores y sus efectos sin distinción de género, raza y clase social.
- Estudios que traten sobre las principales indicaciones de Ketamina en adultos.

Criterios de Exclusión

- Estudios realizados con otros fármacos.
- Estudios que reporten única y exclusivamente la farmacocinética y farmacodinamia de Ketamina.



RESULTADOS

N	Autor/Año	Titulo	Pais	Objetivos
1	Yao Fang- Xuefeng Wang-2015	Ketamine for the treatment of refractory status epilepticus	Inglaterra	Determinar la eficacia del uso de ketamina en pacientes con EER
2	Leonardo Caranzano, Jan Nový, Andrea O. Rossetti-2022	Ketamina en el estado epiléptico superrefractario del adulto: análisis de eficacia en un registro prospectivo	China	Describir la reacción de personas que reciben Ketamina para el EER
3	Julia Höfler ,Alexandra Rohrer ,Gudrun Kalss ,Georg Zimmermann ,Judith Döbesberger ,Georg Pilz ,Markus Leitinger ,Giorgi Kuchukhidze ,Kevin Butz ,Alexandra Taylor ,Helmut Novak yEugen Trinka-2016	ketamina en el estado epiléptico refractario y superrefractario: un estudio retrospectivo	Suiza	Describir la seguridad y eficacia de la ketamina en una serie de pacientes con estado epiléptico refractario y superrefractario en una unidad de cuidados intensivos neurológicos especializados.
4	Frederic Dorandeu, Franck Dhote, Laura Barbier, Benjamin Baco, Guy Testylier-2013	Tratamiento del estado epiléptico con ketamina	EE.UU	Demostrar los beneficios del uso de Ketamina en EER.
5	FA Zeiler-2015	Uso temprano de la ketamina, antagonista del receptor NMDA, en el estado epiléptico refractario y superrefractario	Canadá	Demostrar el cese del EER con el uso de Ketamina
6	Kjell Heuser , Ketil Berg Olsen , Line Bédos Ulvin , Leif Gjerstad y Erik Taubøll-2022	Tratamiento moderno del estado epiléptico en adultos	Australia	Determinar fármacos no anticonvulsivantes con potencial acción en el EER.
7	Marta Amengual Gual Iván Sánchez Fernández. Mark S. Wainwright-2018	Nuevos fármacos y polifarmacoterapia temprana en el estado epiléptico	Inglaterra	Demostrar la evidencia sobre la eficacia de nuevos fármacos y la polifarmacoterapia temprana para el SE
8	Jung Ick Byun-2023	Manejo del estado epiléptico convulsivo: actualizaciones recientes	Corea	Demostrar el manejo del EER con nuevos fármacos no anticonvulsivos
9	Jaideep Kapur-2018	Papel de los receptores NMDA en la fisiopatología y tratamiento del estado epiléptico	EEUU	Demostrar la funcionalidad de los receptores NMDA con su unión a la Ketamina y su respuesta frente al EER.
10	Luis Rueda Carrillo, Klepper Alfredo García, Nilufer Yalcin, Manan Shah-2022	Ketamina y su aparición en el campo de la neurología	EEUU	Determinar la función de la Ketamina a nivel neurológico y en el EER.

Numero de registros o citas
identificadas en la
búsqueda: 97



Numero de registros o citas
adicionales identificados en
otras fuentes: 0



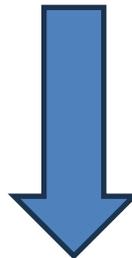
Numero de registros
eliminados por título y
resumen: 77



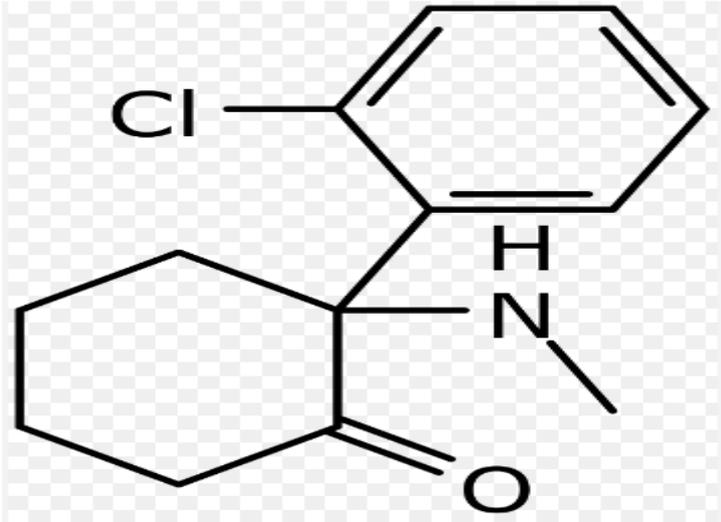
Numero de registros
estudiados: 20



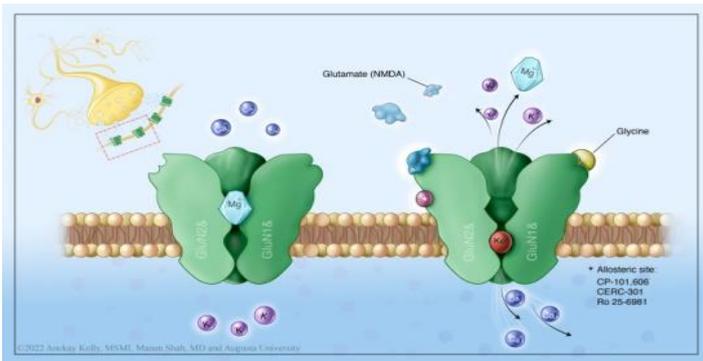
Numero de registros
estudiados eliminados: 10



Numero de registros
incluidos: 10



Ketamina (fig 1)



Mecanismo de acción (fig

2)

DISCUSION

Se han seleccionado y estudiado 10 artículos por cumplir con los criterios requeridos los cuales intentan demostrar los beneficios y la eficacia de utilizar Ketamina durante el EER.

Varios artículos incluidos utilizaron Ketamina en cierta cantidad de pacientes con ERR y los resultados demostraron que el 57% de los casos se resolvieron, el 32% de las convulsiones se detuvieron debido al fármaco y el 13% de las convulsiones se resolvieron, es decir, fueron controladas durante el uso de Ketamina. Además, se describe no haberse observado efectos adversos con una mortalidad del 42%.

Los artículos incluidos describen la utilidad de Ketamina por su antagonismo no competitivo de los receptores NMDA, los cuales se encuentran ampliamente distribuidos y aumentan exponencialmente durante el EER.

Estos artículos nos demuestran una terapia alternativa, un fármaco no anticonvulsivante pero su respuesta frente al EER.

CONCLUSION

Si bien existen terapias convencionales conocidas para el tratamiento de la epilepsia y el estado epiléptico refractario, con la realización de la siguiente revisión se puede concluir que con la utilización de nuevos fármacos no utilizados inicialmente con este fin, tales como la Ketamina, es posible constatar efectos beneficiosos para el tratamiento del estado epiléptico refractario.

Consecuentemente se propone analizar la utilidad de nuevos fármacos como terapia alternativa, cuando con los fármacos anticonvulsivantes convencionales no se consigue el efecto esperado.

Se cree que el uso de Ketamina en el estado epiléptico refractario es beneficioso porque es un antagonista no competitivo del receptor NMDA, es decir, bloquea la neurotransmisión glutamatérgica mediada por el receptor. Los receptores se encuentran distribuidos por todo el SNC y su antagonismo es responsable de los efectos amnésicos, antiepilépticos y de neuroprotección.

La Ketamina ha superado numerosos obstáculos durante las últimas décadas. Primero se consideró para el uso

prehospitalario cuando el delirio exacerbado se convirtió en una emergencia médica reconocida que requería restricción química en lugar de someter físicamente a los pacientes. La Ketamina actúa rápidamente, se puede administrar fácilmente por vía intramuscular, mantiene los reflejos de la vía respiratoria y proporciona estabilidad hemodinámica. Además, se encontró que dicho fármaco a sedado al 96% de los pacientes con pocos efectos secundarios significativos.

CONFLICTO DE INTERES

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFIA

1. Florez, Armijo, Mediavilla, editors. *Farmacología Humana*. 6th edition.
2. Farreras, Rozman, editors. *Medicina Interna*. 16th edition.
3. Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th edition.
4. Jorge Mario Cruz A. MV. PhD, 2 Carlos Eduardo Giraldo. MVZ. MsC, Edwin Fernando Fernández J. MVZ, 4 Oscar Eduardo Tovar C. MVZ. *CLINIC INDICATION AND PHARMACOLOGY OF THE KETAMINE*
5. DR. JAIME GODOY F., DR. REINALDO URIBES. *Estado Epiléptico del Adulto*. REV. MED. CLIN. CONDES - 2013
6. Pedro Luis Rodríguez García. *Diagnóstico y tratamiento del estado epiléptico*. Revista cubana de Neurología y Neurocirugía.
7. G. Mion. *Ketamina, EMC - Anestesia-Reanimación*. Volume 38, Issue. 2012.
8. HIDALGO DOWNING, E. *Revision del uso recreacional de la Ketamina*.
9. Elvira Ines Fernandez. *Enantiomeros: S (+) Ketamina*. Rev. Argentina. 2002.
10. M. Diaz, Rubio, D. Espinos. *Tratado de Medicina Interna*.
11. Leonardo Caranzano, Jan Nový, Andrea O. Rossetti. *Ketamina en el estado epiléptico superrefractario del adulto: análisis de eficacia en un registro prospectivo- 2022*