



NOTA CLÍNICA

Ketamina enteral para control del estatus epiléptico superrefractario en la población pediátrica: a propósito de un caso

Catalina Martínez Vásquez¹, Laura Jimena Prada Martínez*², Mussatyé Elorza Parra³, Juliana Lopera Solano⁴, Juliana Díaz Giraldo⁵ e Isabel Cristina Pareja Betancur⁶

¹Universidad de La Sabana. Unidad de Tratamiento del Dolor. Bogotá, Colombia. ²Universidad de La Sabana. Instituto Nacional de Cancerología. Clínica Somer. Rionegro, Colombia. ³Médica pediatra. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia. ⁴Médica pediatra. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia. ⁵Química farmacéutica. Sección Farmacia Clínica. Departamento de Servicios Farmacéuticos. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia. ⁶Médica pediatra. Docente Universidad de Antioquia. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

Recibido el 15 de febrero de 2024

Aceptado el 15 de abril de 2024

PALABRAS CLAVE

Ketamina enteral, ketamina intravenosa, estatus epiléptico, estatus epiléptico súper refractario, convulsiones.

Resumen

El estatus epiléptico superrefractario (EESR) es una entidad clínica potencialmente mortal que afecta la calidad de vida de los pacientes y sus familias. La evidencia disponible para el tratamiento del EESR en cuidados paliativos pediátricos es escasa, especialmente en el paciente en final de vida. Como terapia paliativa, el midazolam puede ser un manejo farmacológico insuficiente para el control de EESR, generando barreras en la resolución del control de síntomas, generando malestar en los pacientes y sus familias. De esta forma, se proponen terapias farmacológicas alternativas que no requieran vías de administración intravenosa, que permitan el control del EESR, síntomas asociados y opciones de tratamientos extrahospitalarios.

El objetivo de este artículo es reportar el uso de ketamina por vía enteral para el control del EESR en una paciente pediátrica en tratamiento paliativo; en esta paciente se logró el control de las convulsiones y el alta hospitalaria.

*Autor para correspondencia:

Laura Jimena Prada Martínez
Clínica Somer. Cl. 38 #No. 54A-35, Rionegro, Antioquia, Colombia
Correo electrónico: lauraprma@unisabana.edu.co

<http://dx.doi.org/10.20986/medpal.2024.1471/2024>

e-ISSN: 2340-3292/© 2024 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Publicado por Inspira Network. Todos los derechos reservados.

Enteral ketamine for the control of super refractory status epilepticus in the pediatric population: a case report

KEYWORDS

Enteral ketamine, intravenous ketamine, status epilepticus, super refractory status epilepticus, seizures.

Abstract

Super refractory status epilepticus (SRSE) is a life-threatening clinical entity that impacts the quality of life of patients and their families. The available evidence for the treatment of SRSE in pediatric palliative care is scarce, especially in the end-of-life patient. As palliative therapy, Midazolam may be an insufficient pharmacological management for the control of SRSE, generating barriers in resolving symptom control, generating discomfort in patients and their families. Thus, alternative pharmacological therapies that do not require intravenous administration routes are proposed, which allow the control of SRSE, associated symptoms and out-of-hospital treatment options.

The aim of this article is to report the use of Ketamine by enteral route for the control of SRSE in a pediatric patient under palliative management, in this patient seizure control and hospital discharge was achieved.

Martínez Vásquez C, Prada Martínez LJ, Elorza Parra M, Lopera Solano J, Díaz Giraldo J, Pareja Betancur IC. Ketamina enteral para control del estatus epiléptico superrefractario en la población pediátrica: a propósito de un caso. *Med Paliat.* 2024;31:133-136.

INTRODUCCIÓN

Muchos de los pacientes pediátricos con condiciones limitantes para la vida cursan con alteraciones neurometabólicas, neurodegenerativas o anomalías estructurales a nivel del sistema nervioso central que aumentan el riesgo de convulsiones. Las convulsiones generan gran sufrimiento en el paciente y angustia en sus familiares, por lo que tener control de este síntoma es fundamental. A medida que se deteriora el estado de salud del paciente, mantener un buen control de las convulsiones es más desafiante y el no control de las mismas durante el fin de vida entorpece una muerte tranquila y sin sufrimiento, que es parte del objetivo de la familia y los médicos tratantes en cuidado paliativo¹.

El estatus epiléptico (EE) es una condición clínica que amenaza la vida, y se define como una actividad convulsiva clínica y/o electrográfica continua durante más de 5 min (previamente se definía como un tiempo mayor de 30 min) o una actividad convulsiva recurrente sin recuperación entre convulsiones^{2,3}.

El EE tiene una incidencia anual estimada de 17-23 episodios por cada 100.000 niños⁴; el EE refractario (EER) se define como la presencia de crisis permanentes que no responden al tratamiento farmacológico de primera y segunda línea, y ocurre en el 10-40 % de los pacientes con EE, reportando una mortalidad hasta del 16-43,5 %⁵.

El EE superrefractario (EESR) se define como aquel que persiste a pesar del manejo con anestésicos durante más de 24 h⁶, con reportes epidemiológicos que describen un 10-15 % de los casos de EESR con una mortalidad de hasta un 33 %⁵.

Hasta el momento, no hay evidencia definitiva para el manejo óptimo y específico del EESR; generalmente, el tratamiento convencional está dirigido a la inducción de

coma con altas dosis de midazolam u otros anestésicos como propofol o tiopental⁷. La ketamina puede ser la mejor alternativa a las terapias estándar como tercera o cuarta línea de tratamiento, con beneficios sobre los efectos secundarios de otros anestésicos ya que no genera hipotensión ni depresión respiratoria. Se sabe que el uso de ketamina por vía intravenosa puede conseguir el control del 60 % de los episodios de EE⁸.

Se han reportado en la literatura algunos casos del uso de ketamina por vía enteral para el manejo de EE no convulsivo en adultos y niños con resultados satisfactorios sin eventos adversos asociados⁹. Mewasingh y cols. en el año 2003 reportaron los casos de 5 niños con epilepsia severa (síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia mioclónica-astática, epilepsia mioclónica progresiva y síndrome de Pseudo-Lennox) durante un episodio de estatus epiléptico no convulsivo; la resolución del estatus se documentó en todos los casos clínica y electroencefalográficamente dentro de las 24-48 h posteriores al inicio de la administración de ketamina y no se observaron efectos secundarios significativos¹⁰.

A continuación, se describe el caso de una paciente de 16 meses de edad con EESR en la que se usó ketamina por vía enteral como alternativa paliativa para control del EE convulsivo superrefractario, donde se logró el control del síntoma y el alta hospitalaria, acorde a los objetivos de los cuidados paliativos en pacientes con enfermedades amenazantes para la vida.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 16 meses con diagnóstico de epilepsia refractaria lesional por hemimegalencefalia derecha, que comenzó

al año de vida con EESR, requiriendo como tratamiento el coma barbitúrico, manejo quirúrgico con hemisferectomía y desconexión de tractos corticoespinales. Sin embargo, en el postoperatorio temprano y tardío, la paciente persiste con alta carga ictal de hasta 60 crisis al día, asociado en estancia presenta DRESS (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) con el fenobarbital, por lo que fue valorada por alergología quienes recomendaron evitar anticonvulsivantes aromáticos (carbamazepina, fenitoína, oxcarbamazepina, lamotrigina).

Inicialmente se instauran varias líneas de tratamiento, incluyendo el uso de 6 anticonvulsivantes a dosis máxima de: lacosamida 8 mg/kg/día, ácido valórico 33 mg/kg/día, clobazam 2 mg/kg/día, vigabatrina 125 mg/kg/día, levetiracetam 60 mg/kg/día, tiopental 96 mg/kg/día y dieta cetogénica, con fracaso terapéutico y refractariedad del síndrome, por lo que se opta por infusión de midazolam a 0,5 mcg/kg/min llegando hasta una dosis de 3 mg/kg día con persistencia de las convulsiones, por lo que, ante la refractariedad, se decide adicionar al tratamiento infusión de ketamina intravenosa a dosis inicial de 10 mcg/kg/min con ajustes hasta 21 mg/kg/día con el objetivo de lograr disminuir la carga ictal hasta su estado basal previo a la hospitalización de 6-8 crisis al día.

Durante la estancia presentó disfunción del catéter intravenoso, lo que limitó las vías disponibles para la administración de los medicamentos y llevó a considerar vías alternativas para administrar los fármacos. La infusión de midazolam se rotó a vía subcutánea y la ketamina se administró por sonda de gastrostomía a dosis de 50 mg cada 6 h que equivale a 20 mg/kg/día (se preparó una solución en agua estéril para inyección de 10 mg/ml a partir de la solución inyectable de ketamina 50 mg/ml). Además, se añadió clonazepam gotas 0,25 mg cada 8 h por gastrostomía con el fin de lograr desmonte de la infusión de midazolam ya que este medicamento en Colombia no está disponible para su uso en el domicilio.

Con el nuevo esquema terapéutico, se logró desmonte de midazolam con control de crisis convulsivas a su estado basal en 8 días, consiguiendo así el alta hospitalaria con vía de administración de medicamentos por sonda de gastrostomía.

DISCUSIÓN

El EESR es una presentación poco común y con alta tasa de mortalidad, con impacto sobre la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Las decisiones de tratamiento se basan en reportes de casos, series de casos y opiniones de expertos, y no hay a la fecha disponibilidad de estudios que comparen la efectividad de las estrategias de tratamiento, y asimismo, no se han evaluado sistemáticamente en ensayos clínicos aleatorizados⁴.

Diversas investigaciones han descrito el mecanismo del EER atribuyendo la internalización de los receptores GABA (ácido gamma-aminobutírico) y el aumento de expresión de los receptores excitatorios no competitivos NMDA (N-metil-D-aspartato) y los MPA (proteínas activadas por mitógenos) en las membranas neuronales postsinápticas⁹; la reducción de la actividad inhibitoria GABA desempeña un papel importante en el desarrollo de farmacoresistencia⁴.

La evidencia sugiere que episodios prolongados de EE alteran la fisiología cerebral, contribuyendo a la resistencia emergente de benzodiazepinas. Estos cambios incluyen alteración en la función de los receptores GABA alfa y el gradiente transmembrana del cloro, los cuales contribuyen en la capacidad de las benzodiazepinas para mejorar la señalización sináptica inhibitoria¹¹.

La ketamina es una alternativa terapéutica que actúa como un antagonista del receptor NMDA no competitivo. Al inhibir los receptores NMDA o AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico), la ketamina tiene un perfil farmacológico de eficacia sobre el EER al disminuir el número de receptores GABA-A activados. El inicio de acción vía intravenosa es de 1-5 min y por vía enteral es de 15-30 min. Por la vía enteral, la ketamina sufre un metabolismo de primer paso que disminuye la biodisponibilidad y es metabolizada a norketamina, que es un metabolito más débil que la ketamina, pero que se asocia con menos efectos secundarios.

El coma inducido para el control del EER aumenta la estancia hospitalaria y los costos, el uso de ketamina intravenosa para el EER puede disminuir los efectos adversos y de allí surge la posibilidad de considerar la vía enteral, ya que aporta ventajas al brindar alternativas de tratamiento intrahospitalario o extrahospitalario, logrando una efectividad en el control del EER. Sin embargo, esta alternativa terapéutica no se encuentra estandarizada ni protocolizada y no existen recomendaciones de dosis específica que pruebe un perfil de eficacia y seguridad¹²; adicionalmente, la comercialización en preparaciones orales no se encuentra disponible.

El reporte de casos con éxito en el control del EESR aporta alternativas en la literatura que permiten conocer opciones adicionales de manejo de una entidad clínica compleja con poca evidencia, que requiere atención y puede brindar opciones terapéuticas efectivas en el manejo paliativo de estos pacientes.

CONCLUSIONES

El uso de ketamina enteral logró el control del EESR en una paciente pediátrica de 16 meses, por lo cual es una opción terapéutica en población pediátrica con dificultades para el acceso venoso e incluso se puede considerar como parte del tratamiento extrahospitalario.

Es necesario generar evidencia científica que permita establecer la efectividad del tratamiento y con ello generar protocolos de administración de ketamina por vía intravenosa o enteral.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con este trabajo.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Todos los autores firmantes declaran no haber tenido ninguna fuente de financiación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este reporte de caso se realizó bajo el consentimiento informado de los padres de la paciente, no se describen datos de identificación y se tuvo en cuenta la lista de chequeo de *care case*.

PROTECCIÓN DE PERSONAS Y ANIMALES

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Presentación del trabajo en congresos o seminarios

Los autores declaran que este artículo no ha sido presentado en congresos o seminarios.

REFERENCIAS

1. Bogetz JF, Hauer JM. Neurological and neuromuscular conditions and symptoms. En: Hain R, Goldman A, Rapoport A, Meiring M, editores. Oxford Textbook of Palliative Care for Children. Oxford University Press; 2021. p. 244-54.
2. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56:1515-23.
3. Zimmern V, Korff C. Status epilepticus in children. *J Clin Neurophysiol*. 2020;37:429-33.
4. Raspall-Chaure M, Chin RFM, Neville BG, Bedford H, Scott RC. The epidemiology of convulsive status epilepticus in children: A critical review. *Epilepsia*. 2007;48:1652-63.
5. Vasquez A, Farias-Moeller R, Tatum W. Pediatric refractory and super-refractory status epilepticus. *Seizure*. 2019;68:62-71.
6. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: A critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*. 2011;134(Pt 10):2802-18.
7. Rosati A, de Masi S, Guerrini R. Ketamine for refractory status epilepticus: A systematic review. *CNS Drugs*. 2018;32:997-1009.
8. Gaspard N, Foreman B, Judd LM, Brenton JN, Nathan BR, McCoy BM, et al. Intravenous ketamine for the treatment of refractory status epilepticus: A retrospective multicenter study. *Epilepsia*. 2013;54:1498-503.
9. Pizzi MA, Kamireddi P, Tatum WO, Shih JJ, Jackson DA, Freeman WD. Transition from intravenous to enteral ketamine for treatment of nonconvulsive status epilepticus. *J Intensive Care*. 2017;5: 54.
10. Mewasingh LD, Sékhara T, Aeby A, Christiaens FJC, Dan B. Oral ketamine in paediatric non-convulsive status epilepticus. *Seizure*. 2003;12:483-9.
11. Burman RJ, Rosch RE, Wilmshurst JM, Sen A, Ramantani G, Akerman CJ, et al. Why won't it stop? The dynamics of benzodiazepine resistance in status epilepticus. *Nat Rev Neurol*. 2022;18:428-41.
12. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012;17:3-23.