

# **ACTUALIZACION EN EL MANEJO DEL PACIENTE EN STATUS EPILEPTICO ( SE). Marzo de 2011.**

Henry Benavides.

M.V. Clínica Veterinaria DOVER, Bogotá, Colombia.

Internado en medicina y cirugía de perros y gatos, UNAM, México.

Miembro: NEUROLATINVET, LAVECCS, VEPA.

Presidente NEUROLATINVET PERIODO 2009- 2011.

El SE debe ser considerado como una emergencia médica- neurológica, la cual siempre requiere de un diagnóstico y tratamiento rápido y oportuno (8). Las primeras descripciones de esta entidad se hicieron en el hombre por el siquiátra francés Luis Florentin Calmeil en el año 1874 quien escribió en su tesis doctoral "Hay momentos que cuando una crisis termina, otra empieza, una siguiendo a la otra en sucesión, de tal forma que uno puede contar hasta 40 a 60 crisis sin interrupción, siendo un peligro inminente y en algunas ocasiones mortal" (4). En Medicina Veterinaria MV se han hecho varias descripciones, las cuales han ido cambiando a medida que se conocen más los efectos catastróficos de esta patología, sin embargo, inicialmente se definía, como una condición en donde una convulsión seguía a la otra o como un episodio convulsivo de 30 minutos o de mas duración o como series de convulsiones sin existir recuperación de la conciencia entre uno y otro episodio (8). Actualmente se acepta en MV que el SE es " un estado de convulsiones continuas que duran más de 3 minutos o convulsiones recurrentes sin que exista una completa recuperación del estado de conciencia entre uno y otro ataque" (1). De todas formas, el SE hay que diferenciarlo de las crisis convulsivas seriadas, las cuales consisten en 2 o más convulsiones, en un determinado periodo de tiempo, existiendo recuperación de la conciencia entre ellas (8).

En MV los efectos del SE en forma inicial son el aumento de la presión intracraneal PIC por hipertensión y perdida del mecanismo de autorregulación cerebral, los cuales pueden llegar a generar, muerte neuronal o mal control de posibles futuras convulsiones, por lo tanto, se habla que en un paciente que convulsione por más de 2 minutos, el control de las convulsiones tiene que ser inmediato con el fin de anticiparse al SE. (6)

En Medicina Humana en Colombia la incidencia del SE es de 20/100.000 habitantes con una mortalidad del 3 al 40% dependiendo de la etiología, diagnóstico y manejo del mismo, (3) desafortunadamente existe poca información en MV en relación a su presentación y menos a nivel local, de todas formas en dos estudios recientes hechos en hospitales veterinarios en Norteamérica se pudo establecer que su prevalencia es del 0.44% al 0.77% (1, 5), igualmente, se sabe que los perros que presentan SE con rango etario entre 1 a 5 años en su gran mayoría son pacientes que presentan Epilepsia idiopática canina EIC, de la misma forma un estudio hecho por *Bateman y Parent en 1999* mostro que el 25% de los casos eran de naturaleza idiopática como consecuencia de:

- Tratamiento farmacológico inadecuado.
- Tolerancia farmacológica.
- Cambios recientes en dosificación o fármaco.( 5,6)

Por otro lado se sabe que SE en animales menores de 1 año o mayores de 7 la causa puede ser Epilepsia sintomática como consecuencia de enfermedad cerebral como:

- Toxicidad, encefalopatías hepáticas por Anastomosis porto sistémicas APS, enfermedades congénitas del desarrollo como hidrocefalia o encefalitis de origen infeccioso en animales menores de 1 año.
- Neoplasia cerebral, accidentes cerebrovasculares ACV isquémicos o hemorrágicos o encefalopatías metabólicas de origen renal o hepático en animales mayores de 7 años. (podell).

En relación a la incidencia en Colombia de los pacientes en SE poco se sabe, de todas formas en un seguimiento clínico hecho por *Benavides H y col* durante el segundo semestre de 2010 pudo establecer:

- Total de pacientes atendidos y tratados en la Unidad de Cuidados Intensivos UCI de Clínica Veterinaria Dover CVD de Bogotá Colombia entre julio y diciembre de 2010 en SE 27 distribuidos así:
  - 10 pacientes hidrocéfalos.
  - 1 paciente con sospecha de meningoencefalitis necrotizante (no se permitió necropsia).
  - 4 pacientes con EIC.
  - 2 paciente con encefalitis por erlichia asociada a EIC.
  - 1 paciente con sospecha meningoencefalitis granulomatosa (no se permitió necropsia).
  - 2 paciente con Trauma craneoencefálico TEC.
  - 1 paciente intoxicado con metaldehído.
  - 4 pacientes con neoplasias encefálicas.
  - 2 pacientes con meningoencefalitis por Distemper.

La comprensión de la fisiología del SE es incompleta hasta la actualidad y un único mecanismo como causa es poco probable, lo que sí parece claro es la participación del sistema límbico como estructura fundamental en el desarrollo y mantenimiento del mismo. Los elementos claves del desarrollo del SE son un desequilibrio entre la excitabilidad e inhibición neuronal con alteración en la comunicación que da lugar a hipersincronía de poblaciones neuronales. (9)

Los potenciales de acción son los responsables de las señales eléctricas neuronales, estos se propagan a lo largo del axón produciendo transporte de señales dentro de la neurona y entre neuronas mediante impulsos químicos que se convierten en señales eléctricas. El sistema nervioso es un sistema especializado y permeable donde se pueden alterar fácilmente las diferencias de los potenciales de acción entre el interior y el exterior celular, que en general suelen mantener un potencial en reposo. Los iones de sodio Na y calcio Ca, son los responsables de la despolarización neuronal y los iones de potasio K y cloro Cl son los responsables de la repolarización neuronal. Los potenciales de acción viaja a través del axón y en la terminal pre sináptica producen entrada de Ca en la célula, desencadenando la liberación de neurotransmisores que se acoplan a su receptor de membrana postsináptico produciendo ya sea potenciales postsinápticos excitatorios PPSE o potenciales postsinápticos inhibitorios PPSI, la suma de estos potenciales, da lugar a actividad eléctrica que se registra en el electroencefalograma.

Los principales neurotransmisores exitatorios del sistema nervioso central SNC son: Glutamato y aspartato, mientras que los principales neurotransmisores inhibitorios son: Acido gamma aminobutirico, glicina y taurina.

De acuerdo a lo anterior podemos decir que el SE puede generarse por alguno o interacción de los siguientes mecanismos:

- Alteración de la actividad de la calcio/calmodulina cinasa II.
- Peroxidación lipídica y formación de nitritos.
- Alteración en los niveles de acetilcolina.
- Estrés oxidativo en el hipocampo.
- Cambios en el sistema histaminérgico.
- Reducción de los neuropeptidos anticonvulsivos endógenos e incremento de los convulsivos.
- Pérdida de la inhibición de la sinapsis GABA y aceleración de la internalización de los receptores GABA A.

Habitualmente el SE se caracteriza por convulsiones generalizadas de más de 3 minutos, o varias convulsiones generalizadas de menor tiempo sin que exista recuperación del estado de conciencia entre una y otra o por convulsiones focales repetidas con alteración en el estado de conciencia.(p)

En MV podemos reconocer dos tipos de SE:

- SE convulsivo, el cual se caracteriza por pérdida o alteración en el estado de conciencia, actividad motora involuntaria, siendo su presentación frecuente y de fácil identificación.

- SE no convulsivo, en donde no hay actividad motora involuntaria, alteración en el estado de conciencia y su reconocimiento solo puede ser hecho por electroencefalograma EEG.(p)

El SE no convulsivo ha sido hasta ahora una incógnita en MV, sin embargo con la ayuda del registro EEG es más frecuente su identificación y seguimiento de pacientes con SE convulsivo o no convulsivo, determinando así, si el paciente sigue en convulsión después de la medicación, si se requiere de medicación adicional y si el control es adecuado. (3, 7)

El SE genera de forma inmediata cambios a nivel respiratorio, cardiovascular y del sistema simpático, siendo esta taquicardia, hipertensión, aumento del flujo sanguíneo cerebral e hiperglicemia, sin embargo, después de 30 minutos estos cambios se transforman en hipotensión, hipoglicemia, hipoxia e hipertermia y en algunos casos cuando persisten las contracciones musculares habrá acidosis láctica, hipercalemia, mioglobulinuria y falla renal. Es importante recalcar que la falla respiratoria puede ser exacerbada por la medicación anticonvulsiva (barbitúricos y/o propofol), el decúbito prolongado y acumulo de secreciones respiratorias. (8) La hipertermia sostenida será muy grave ya que esta puede generar lesión encefálica, siendo esta condición una de las principales causas de daño encefálico residual, la causa de la hipertermia sostenida es la actividad muscular sostenida, pero nunca debe descartarse la presencia de infección. (8)

Frente al panorama de un paciente en SE, el clínico debe considerar diversas alteraciones neurológicas, metabólicas y tóxicas responsables de dicho cuadro. Tabla N° 1.

#### **ENFERMEDADES DEGENERATIVAS.**

- *Enfermedades de almacenamiento lisosomal.*

#### **ANOMALIAS CONGENITAS.**

- *Hidrocefalia.*

#### **ENFERMEDADES METABOLICAS.**

- *Hipoglicemia.*
- *Hipocalcemia.*
- *Encefalopatía hepática.*
- *Encefalopatía renal.*
- *Policitemia.*
- *Hipoxia.*

#### **NUTRICIONAL.**

- *Deficiencia de tiamina.*

#### **NEOPLASIAS.**

- *Tumores cerebrales primarios o secundarios.*

#### **ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DE ORIGEN INFECCIOSO.**

- *Bacterias, hongos, protozoarios o hemoparasitos.*

#### **ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DE ORIGEN INMUNIOMEDIADO.**

- *Meningoencefalitis necrotizante.*
- *Meningoencefalitis granulomatosa.*
- *Meningoencefalitis eosinofílica.*

#### **IDIOPATICA.**

- *Epilepsia idiopática canina.*

#### **TRAUMA.**

- *Trauma craneoencefálico.*

#### **TOXICOS.**

- *Organofosforados.*
- *Ivermectina.*
- *Metaldehído.*

#### **VASCULAR.**

- *Accidente cerebrovascular ACV isquémico o hemorrágico.*

#### **PARASITARIAS.**

- *Migración aberrante.*

#### **Tabla N° 1**

Igualmente los pacientes en SE pueden ser divididos en 3 grupos:

- 1- Animales epilépticos conocidos.
- 2- Animales con enfermedad neurológica o sistémica.
- 3- Animales considerados previamente sanos.

#### **ANIMALES EPILEPTICOS CONOCIDOS:**

El SE en estos pacientes puede ocurrir por:

- *Epilepsia refractaria.* En este caso los niveles séricos de la droga anticonvulsivante se encuentran dentro de los niveles séricos o incluso por encima de ellos.

- Animales epilépticos conocidos con concentraciones séricas bajas de droga anticonvulsiva, como consecuencia de una dosificación inadecuada, una inapropiada frecuencia de administración, interrupción abrupta del medicamento, interferencia farmacológica o patología digestiva que impida la correcta absorción de la droga anticonvulsiva.
- Cambio abrupto de la droga anticonvulsiva.

#### **ANIMALES CON ENFERMEDAD NEUROLOGICA O SISTEMICA:**

Si el paciente ha tenido signos de afección neurológica o sistémica el SE puede deberse a la progresión de la afección, diagnóstico y tratamiento inadecuado. Dentro de este grupo de enfermedades los ACV isquémicos o hemorrágicos o el TEC pueden dejar focos epileptogénicos responsables del SE. Las neoplasias cerebrales y las meningoencefalitis infecciosas o inmunomediadas generan cuadros progresivos que pueden finalizar en SE. Dentro de las enfermedades sistémicas que más comúnmente se asocian a SE están las infecciones, los tumores secretores de insulina, y las enfermedades hepáticas o renales.

#### **ANIMALES CONSIDERADOS PREVIAMENTE SANOS.**

En esta categoría podemos clasificar a los pacientes con TEC, intoxicaciones, tumores cerebrales, encefalitis, desordenes metabólicos como hipoglicemia, golpe de calor o hipocalcemia.

En relación al tratamiento las metas propuestas deben ser simples, rápidas y eficientes, siendo los puntos más importantes los siguientes.

- 1- Detener las convulsiones.
- 2- Restablecer la homeostasis.
- 3- Hacer un diagnóstico rápido en prevención y tratamiento de las complicaciones.
- 4- Prevenir la recurrencia de más convulsiones.

Independientemente de los puntos citados anteriormente, se sabe, que entre más convulsione una mascota, mayor será su daño neuronal, llevando en algunas ocasiones a daños permanentes en la función cerebral. Dentro de los factores más importante esta la citotoxicidad, hipoxia, isquemia y excitotoxicidad, siendo esta ultima causada por una activación excesiva de los receptores de glutamato principal neurotransmisor excitatorio, lo que lleva a un ingreso excesivo y prolongado de calcio intracelular, que altera la actividad neuronal normal. (8)

Para una mejor implementación del tratamiento se ha recomendado el seguir un protocolo preestablecido, teniendo siempre en mente el poder hacer unas pequeñas variaciones de acuerdo a la condición de cada mascota.

El tratamiento farmacológico anticonvulsivo TFA gira en torno a la capacidad del fármaco en ingresar rápidamente al cerebro, proporcionar cese inmediato y efectivo de las convulsiones, presentar mínimos efectos colaterales y retenerse en el cerebro para prevenir futuras convulsiones. (8)

- 1- **TFA para detener las convulsiones:** Las benzodiacepinas son una opción rápida, económica y efectiva en el cese de las convulsiones. Una alternativa es utilizar Diazepam rectal o nasal a dosis de 1mg/Kg en perros sin tratamiento previo o 2 mg/Kg en perros tratados con fenobarbital o algún otro agente anticonvulsivo, para lograr cese temporal y poder canalizar una vena periférica y administrar el mismo fármaco a dosis de 0.5mg/kg/IV. Si no hay disponibilidad de Diazepam, se puede utilizar Midazolam por vía IM a dosis de 0.3 mg/Kg, para luego realizar administración por vía IV a dosis de 0.1mg/kg. Es muy importante recalcar que en el momento que se tenga acceso a una vía intravenosa tomar muestra en tubos de todos los colores (con y sin anticoagulante) de con el fin de poder tener muestras para futuros exámenes de laboratorio. **TODO PACIENTE** debe tener una vía aérea permeable, estar bien oxigenado y con soporte circulatorio adecuado. La administración de Tiamina a dosis de 2 mg/kg/IV es importante para mantener el metabolismo glucolítico aerobio a nivel cerebral, es muy importante recordar que la dextrosa o la administración de medicamentos que produzcan hiperglicemia como los corticoesteroides están totalmente contraindicada ya que estos pacientes tienen una fosforilación oxidativa reducida a nivel cerebral y la hiperglicemia con la acidosis láctica serán responsables de necrosis neuronal. En la única condición donde se amerita la administración de Dextrosa es en los casos donde sepamos que las convulsiones son por hipoglicemia. Para el control del edema cerebral puede ser útil administrar Manitol 0.5 mg/Kg/IV/en 15 minutos previa administración de Furosemida a 0.7mg/kg/IV. La administración de Fenobarbital es básica con el fin de utilizar un medicamento para mantenimiento, actualmente se recomienda una dosis de ataque a razón de 16mg/kg/IV en pacientes sin tratamiento previo, para alcanzar una concentración sérica de 20 mcg/ml o de 1 mg/Kg por cada microgramo por debajo de 35 mcg/ml en perros con tratamiento previo, teniendo en cuenta la última concentración sérica de Fenobarbital, es importante recalcar que la velocidad de infusión debe ser de 100mg/kg/minuto. En cachorros y en perros con enfermedad hepática las opciones serán; Bromuro de potasio o Levotiracetam, teniendo ambos medicamentos el inconveniente de no haber presentaciones inyectables en el mercado Colombiano, por tal razón habría que utilizar dosis de ataque de Bromuro vía oral a 600mg/Kg dividido en 5 días o de 20 mg/Kg cada 8 horas para Levotiracetam.
- 2- Si la actividad convulsiva persiste o recurre después del tratamiento inicial se recomienda:
- Administrar máximo 3 dosis de Diazepam o Midazolam. De acuerdo a la experiencia del autor si no hay un control rápido de las convulsiones con Diazepam es posible que no haya respuesta a este medicamento en esta forma de administración.
  - Realizar terapia de sedación con Diazepam 0.5mg/Kg/hora/IV por 6 horas disminuyendo de forma gradual en un 25% la dosis cada 6 horas para poder retirar la medicación. Si no hay respuesta o no hay disponibilidad del fármaco se recomienda considerar otras alternativas.
  - Terapia de sueño con Propofol 4-8 mg/Kg/inducción lento, para continuar a 4 mg/Kg/IV en infusión continua por 4 a 6 horas disminuyendo la dosis en 1 mg/kg cada 4 a 6 horas para retirar el fármaco de forma gradual en 16 o 24 horas, sobra recalcar que este tipo de terapia requiere de monitoreo continuo. Si no hay Propofol o la terapia es muy costosa

puede hacerse con Thiopental 5-10 mg/Kg para inducción y continuar en infusión continua a 0.5- 1mg/kg por 4 a 6 horas disminuyendo la dosis en un 25% cada 4 a 6 horas para retirar el medicamento en 16 a 24 horas. Otra alternativa es isoflurano, el cual se reserva para pacientes con actividad convulsiva permanente o con falla hepática.

- 3- El SE es una enfermedad dinámica la cual requiere monitoreo constante y continuo, sin embargo la sola observación del paciente no es suficiente para saber cómo es la actividad eléctrica a nivel cerebral, por tal motivo se ha instaurado el monitoreo electroencefalografico de estos pacientes con el fin de poder asegurar que se ha instaurado el tratamiento farmacológico adecuado y el cese de la actividad convulsiva. Igualmente es importante recalcar que el monitoreo adicional de frecuencia cardiaca, respiratoria, presión arterial, oxigenación, temperatura rectal, valoraciones neurológicas seriadas, serán alta importancia con el fin de recuperar al paciente en SE. De todas formas esta es una patología grave, con alta mortalidad que requiere de atención rápida y oportuna.

#### **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.**

- Dewey C, A practical guide to canine & feline neurology, 2008, pag 251.
- Lorenz M, Coates J, Kent M, Handbook of Veterinary Neurology, quinta edición, 2011, pag 400.
- Mayor LC, Electroencefalografía y video-EEG en estatus epiléptico, Acta neurológica Colombiana, suplemento de estatus epiléptico, enero. Marzo 2011, volumen 27, numero 1, pag 21.
- Nariño D, Quintero R, Definición, clasificación y semiología del status epiléptico, Acta neurológica Colombiana, suplemento estatus epiléptico, enero- marzo 2011, volumen 27 numero 1, pag 2.
- Platt S, Olby N, BSAVA manual of canine and feline neurology third edición, 2004, pag 332.
- Podell M, Tratamiento del status epiléptico, Terapeutica veterinaria actual, KIRK, Bonagura y Twedt, 2010, pag 1062.
- Raith K, continuous electroencephalographic monitoring of status epilepticus ind dogs and cats:10 patients ( 2004- 2005), Journal of veterinary emergency and critical care, vol 20, N°4, august 2010. Pag 446.
- Shell L, El libro de neurología para la práctica clínica. F Pellegrino, 2003, pag 281.
- Torres M, Fisiopatología del estatus epileptic, Acta neurológica Colombiana, Suplemento estatus epileptic, enero- marzo 2011, volumen 27, numero 1. Pag 11.



