

## Covid-19 y epilepsia

### COVID-19 and epilepsy

Jean Paul Vergara (1), Carlos Tolosa (2), Bety Gómez Arias (3), Angelica Lizcano Meneses (4), Iván Gaona (5).

#### RESUMEN

La encefalopatía es una manifestación neurológica frecuente en los pacientes en UCI con Covid-19. Es importante realizar un adecuado diagnóstico diferencial con el estado epiléptico no convulsivo, para poder optimizar su cuidado y pronóstico. El uso del video-electroencefalograma (VEEG) bajo adecuadas normas de bioseguridad, permite realizar un adecuado diagnóstico del estado epiléptico, disminuyendo el número de ingresos innecesarios a la Unidad de Cuidado Intensivo, y el tiempo de sedación con anestésicos. La telemedicina para los pacientes con epilepsia ha demostrado ser una herramienta útil, al no mostrar inferioridad en comparación con las visitas cara a cara habituales en términos de diferencia significativa en el número de las crisis, hospitalizaciones, visitas a la sala de emergencias o cumplimiento de medicamentos.

Palabras clave: epilepsia, estado epiléptico, electroencefalografía (DeCS).

#### SUMMARY:

Encephalopathy is a frequent neurological manifestation in ICU patients with COVID-19. It is important to make an accurate differential diagnosis with non-convulsive epileptic status, in order to optimize the management and prognosis. The use of Video-EEG monitoring assuring biosecurity standards, allows an adequate diagnosis of epileptic status, reducing the number of unnecessary admissions to the intensive care unit, sedation time and anesthetics use. The use of telemedicine in patients with epilepsy has proven to be a useful tool, compared to standard outpatient visits in terms of number of seizures, admissions, emergency visits, or adherence to the medication.

KEYWORDS: epilepsy, status epilepticus, electroencephalography (MeSH).

- (1) Neurologo-Epileptólogo Hospital San José Centro -Hospital San José Infantil. Profesor titular FUCS. Epidemiólogo Clínico. Bogotá - Colombia.
- (2) Neurólogo- Epileptólogo. Coordinador Servicio de Epilepsia, Centro Médico Imbanaco, Cali – Colombia. Comité de Epilepsia de la Asociación Colombiana de Neurología.
- (3) Neuróloga -Epileptóloga Neuromédica IPS. Magister en Salud pública. Comité de Epilepsia de la Asociación Colombiana de Neurología.
- (4) Neuróloga, Epileptóloga, Doctora en Ciencias - Fisiopatología Médica, UNICAMP - Brasil. Coordinadora del programa de Epilepsia en Neurocentro, Pereira y Coneuro, Cúcuta. Comité de Epilepsia de la Asociación Colombiana de Neurología.
- (5) Neurólogo -Epileptólogo Hospital San José Infantil -Fundación Cardioinfantil. Comité de Epilepsia de la Asociación Colombiana de Neurología.

## INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una de las enfermedades más prevalentes en la mayoría de los países del mundo según estudios neuroepidemiológicos.

SARS-CoV-2 (covid-19) ha causado una pandemia, y ha impactado directamente el tratamiento de pacientes con epilepsia, además que por su potencial neurotrópico puede causar encefalitis y crisis epilépticas, más frecuente con pacientes en infecciones severas.

### Encefalopatía en covid-19

La encefalopatía es un síndrome de disfunción cerebral transitoria que se manifiesta por alteración del estado de conciencia aguda o subaguda. El riesgo es mayor en personas de edad avanzada, deterioro cognitivo previo, factores de riesgo vascular, comorbilidades previas y síntomas respiratorios agudos. Las principales causas son la hipoxia, tóxicas, metabólicas o efecto de los fármacos; otras menos frecuentes son las crisis subclínicas. En las ayudas diagnósticas como el electroencefalograma (EEG) se ha evidenciado disfunción focal o generalizada y edema cerebral en las necropsias en ausencia de inflamación del líquido cefalorraquídeo (LCR). El tratamiento de la encefalopatía es sintomático (1).

### Encefalitis

El covid-19 es un virus neurotrópico que puede causar encefalitis. Los principales síntomas son fiebre, cefalea, crisis epilépticas, trastornos de la conducta y del nivel de conciencia. En algunos de los casos de pacientes con covid-19, se ha confirmado el diagnóstico con PCR-TR (del inglés: real time - polymerase chain reaction, reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real) en LCR (1).

### Encefalopatía necrotizante aguda hemorrágica:

La encefalopatía necrotizante aguda es una complicación rara de las infecciones virales, se cree que se relaciona con el síndrome de la tormenta por citocinas que se describe por el covid-19. Se reportó un caso de un paciente con síntomas de fiebre, tos y alteración del estado mental. La tomografía de cráneo mostró un área hipodensa simétrica bilateral en el núcleo talámico medial. La resonancia magnética cerebral mostró lesiones hemorrágicas multifocales y simétricas en forma anular en ambos tálamos, ínsula y región medial de los lóbulos temporales (1).

### Estado epiléptico focal

Vollono y cols. describieron el caso de una paciente de 78 años con antecedente de epilepsia focal estructural y

pos-encefálica controlada, que ingresó en estado epiléptico focal. Se descartó nuevo compromiso del sistema nervioso central por imagenología pero posteriormente presentó fiebre. Se realizó estudio nasofaríngeo para covid-19 por nexo epidemiológico, el cual fue positivo. La paciente no desarrolló neumonía y su estado epiléptico focal se controló con la primera línea de tratamiento. Queda la duda de si el covid-19 pudo generar las crisis a través de un mecanismo patogénico neurotrópico (2).

### Estado epiléptico en tiempos de pandemia, ¿cómo optimizar su cuidado?

Dado el aumento en el requerimiento de las camas de unidad de cuidado intensivo (UCI), lo ideal es reducir el número de traslados o acortar los tiempos en UCI de los pacientes con estado epiléptico (3):

- En estado epiléptico convulsivo (tónico-clónico) se sugiere retardar la hospitalización, mejorado los protocolos de atención pre-hospitalaria que permitan el uso de medicamentos anti-crisis de rescate y primera línea. En caso de que los pacientes con estado epiléptico convulsivo evolucionen a coma, se debe realizar de forma urgente un video-electroencefalograma (VEEG) que permita esclarecer la causa: estado epiléptico sutil-no convulsivo, estado posictal o encefalopatía inducida por medicamentos.
- Se debe considerar las diferentes y mejores combinaciones de medicamentos anti-crisis para los pacientes con estado epiléptico sutil, con el fin de no requerir anestésicos y tener que ser llevados a UCI.
- Más del 10% de los casos de estados epilépticos que ingresan a urgencias son estados psicogénicos no epilépticos, el cual no es fácil de diagnosticar para médicos no expertos. En estos casos se debe realizar video de las crisis para compartirlo con el especialista, tener el recurso de la telemedicina e idealmente realizar un VEEG de forma emergente, para establecer un adecuado diagnóstico e impedir traslados a UCI y uso de ventiladores de forma innecesaria (3).
- El estado epiléptico de ausencias, focal con o sin alteración del estado de conciencia casi nunca requiere UCI, generalmente responden a benzodiazepinas o medicamentos anti-crisis de segunda línea que no producen sedación tanto en presentación oral o venosa. Ejemplos: levetiracetam, ácido valproico (estados epilépticos generalizados), fenitoína, lacosamida (estados epilépticos focales) (Tabla 1) (3).
- En el estado epiléptico no convulsivo con coma, se debe considerar un uso secuencial de medicamentos anticrisis que no produzcan sedación prolongada en lo posible.

Tabla 1. Interacciones medicamentosas entre antiepilépticos y terapias experimentales en covid-19.

	ATAZANAVIR	LOPINAVIR/ RITONAVIR	REMDESEVIR	FAVIPRAVIR	CLOROQUINA	HIDROXICLOROQUINA	NITAZOXANIDA	RIBAVIRINA	TOCILIZUMAB
CARBAMAZEPINA	↑ ↓	↑ ↓	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↓
CLONAZEPAM	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
GABAPENTIN	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
LACOSAMIDA	↔ ♥	↔ ♥	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
LAMOTRIGINA	↔	↓ 50%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
LEVETIRACETAM	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
OXCARBAZEPINA	↓	↓	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↔
FENOBARBITAL	↓	↓	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↓
FENITOINA	↓	↓	↓	↔	↓	↓	↑	↔	↓
PREGABALINA	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
TOPIRAMATO	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
VALPROATO	↔	↑ 38%	↔ ↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔
VIGABATRIN	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

↑ Potencial aumento de la exposición de la medicación antiepiléptica.

↓ Potencial disminución de la exposición de medicación antiepiléptica.

↓ Potencial disminución de la exposición con la terapia covid

↑↑ potencial aumento de la exposición con la terapia covid

↔ No efectos significativos

♥ Uno o ambos medicamentos puede causar prolongación de QT o PR, se aconseja monitorización con electrocardiograma si se administran juntos.

Nota: tomado de Liverpool Drug Interaction Group, University of Liverpool, Pharmacology Research Labs, Marzo 2021 "www.covid19-druginteractions.org"

En caso de que el paciente no tenga acceso a ventilación mecánica, se debe tener en cuenta el uso de ketamina, o infusión de midazolam o fenobarbital en dosis bajas, esto con la utilización de VEEG para evaluar la desaparición efectiva de la actividad ictal (3).

- Si el paciente se encuentra en la UCI, se debe considerar el descenso del primer anestésico antes de las 48 horas, las recomendaciones actuales sugieren antes de las 35 horas donde después de este tiempo no mejora la efectividad de los fármacos, pero si la mortalidad. Esto se logra llevando al paciente a dosis efectivas más altas toleradas de sedación bajo VEEG prolongada.
- Si se inicia un descenso del coma anestésico y el paciente presenta crisis electrográficas claras, o patrones ictales-interictales de alto riesgo, se debe reiniciar el tratamiento anticrisis-sedativo (3).

### Consideraciones especiales en pacientes con covid-19 y coexistencia de estado epiléptico

Hasta el momento no existen reportes detallados de la coexistencia de estado epiléptico convulsivo en pacientes con Covid-19. El principal reto es el manejo de las interacciones entre los medicamentos anticrisis y los antivirales (3).

Lorazepam, ácido valproico, lacosamida, levetiracetam, topiramato, y tiopental no tienen interacciones relevantes con los medicamentos para el tratamiento del covid-19, sin embargo, otras benzodiazepinas, fenitoína, propofol y ketamina sí tienen interacciones. Algunos medicamentos tienen el riesgo de aumentar el riesgo de arritmia cardiaca, y se debe realizar monitoreo cardiaco con electrocardiograma (ejemplo: lacosamida), (tabla 1) (4). El ECMO (del inglés, extracorporeal membrane oxygenation) en covid-19, da lugar a niveles impredecibles de medicamentos, y se deben monitorear los niveles de los anticrisis (3).

## Importancia del VEEG en pacientes con covid-19 y con criterios para ser hospitalizados en UCI

Con estos nuevos conocimientos, particularmente de alteraciones neurológicas en pacientes con covid-19, es importante identificar técnicas que permitan un diagnóstico oportuno y acertado. Por lo tanto, una opción que podría ser muy útil en estos momentos de la pandemia es el VEEG, técnica de exploración funcional del sistema nervioso central (SNC) que permite observar la actividad eléctrica cerebral en tiempo real (5).

Esta técnica se caracteriza por ser no invasiva, bajo costo económico, indolora y de gran utilidad en la práctica clínica. Aunque su uso principal es el diagnóstico de epilepsia, es también empleado para otras patologías no epilépticas, en el coma y en la muerte cerebral (5,6), las migrañas (7), los accidentes isquémicos cerebrales (8,9), las encefalopatías metabólicas (encefalopatía hepática, eclampsia, hipo e hipercalcemias, hiponatremia, hipertiroidismo) (10), las encefalopatías mixtas, los traumatismos craneoencefálicos, las infecciones del sistema nervioso central (entre ellas la encefalitis, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la panencefalitis esclerosante subaguda) y los tumores intracraneales (11). Para su realización, se adhieren dos electrodos de superficie al cuero cabelludo por medio de un gel conductor (5,12)

Además, el VEEG también es útil para pacientes que se encuentran en unidades de cuidado intensivo (UCI) bajo sedoanalgesia, en quienes es complicado determinar su estado neurológico (6), lo cual permitiría tomar una decisión adecuada en cada caso debido a que da un resultado más certero sobre el estado del paciente y por ende, sobre su pronóstico.

Finalmente, los pacientes con covid-19 grave pueden tener hipoxia, falla multiorgánica y trastornos metabólicos y electrolíticos, y pueden requerir regímenes de medicación sofisticados; por lo tanto, es plausible esperar que ocurran crisis sintomáticas agudas clínicas o subclínicas y el estado epiléptico en estos pacientes. El personal médico debe asegurarse de que el estado epiléptico no convulsivo no forme parte del escenario clínico. Con frecuencia se pasa por alto el diagnóstico de estado epiléptico no convulsivo, ya que los pacientes en condiciones médicas críticas tienen otros problemas graves. Es necesario realizar un monitoreo continuo de VEEG en cualquier paciente con una condición médica crítica, que tenga un cambio en el estado mental, para hacer un diagnóstico oportuno de estado epiléptico no convulsivo. El criterio de consenso de Salzburgo para el estado epiléptico no convulsivo es una guía útil para hacer el diagnóstico en pacientes críticos (12).

## RECOMENDACIÓN

Se recomienda la realización de VEEG en pacientes con covid-19 moderado a severo, además que se sospeche estado epiléptico y encefalopatía, Además en pacientes con covid-19 con primera crisis.

### Seguridad y protección

- El coordinador de Neurofisiología y Epilepsia debe determinar el equipo humano que realizará el estudio diagnóstico basado en una estricta evaluación de los riesgos para determinar la persona adecuada en la realización del procedimiento (13,14)
- Los estudios en pacientes sin sospecha de covid-19 deberán realizarse en un área segura e individual y con un equipo de VEEG específico para este grupo de pacientes (13,14).
- Se asignará en lo posible un equipo de VEEG portátil, para que solo sea empleado en la realización de estudios en personas sospechosas, probables o pacientes covid-19 confirmado hasta donde logísticamente sea posible (13,14).
- Debe contarse con todos los elementos de protección personal (EPP) apropiados, siguiendo las políticas hospitalarias de cada institución y las pautas recomendadas por las autoridades nacionales (13).
- Si es posible (por ejemplo, si no está bajo ventilación asistida), debe asegurarse que los pacientes sospechosos, probables o con covid-19 confirmado, estén usando una máscara N95. Los procedimientos de activación de hiperventilación y estimulación fótica no se realizarán de manera rutinaria (13,14).
- El mantenimiento y limpieza de los electrodos se realizará posterior a cada procedimiento, con los protocolos de desinfección de cada hospital, esto debe incluir pantallas, ratón y teclado.
- Según sea necesario verificar la colocación adecuada de electrodos, después se evaluará el estudio de forma remota. Aunque se recomienda el uso de electrodos desechables, de no ser posible estos electrodos de uso habitual deberán desinfectarse de acuerdo al protocolo institucional (13,14)

### Telemedicina en Epilepsia

La telemedicina (TM) se ha utilizado cada vez más en neurología como una herramienta para implementar la atención médica y el monitoreo en los pacientes con epilepsia. Ha sido valorado como una herramienta amigable para la

evaluación clínica de nuestros pacientes sin mostrar inferioridad en comparación con las visitas cara a cara habituales en términos de diferencia significativa en el número de las crisis, hospitalizaciones, visitas a la sala de emergencias o cumplimiento de medicamentos.

En este momento actual de la pandemia causada por el covid-19, se está convirtiendo en una herramienta más habitual en nuestra práctica clínica, logrando evitar consultas presenciales y visitas a servicios de emergencia, que no son necesarias.

Muchas de las consultas de seguimiento y dudas pueden resolverse con TM. También permite la organización de atención médica presencial para quienes realmente la necesitan. Finalmente, con esta tecnología nos permite orientar a los pacientes y cuidadores sobre las recomendaciones necesarias de la enfermedad y el tratamiento durante el tiempo de pandemia (15,16)

### Conflicto de interes

Los autores no presentan conflictos de interés.

## REFERENCIAS

- Carod-Artal J. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev Neurol.* 2020; 70:311–322.
- Vollono C, Rollo E, et al. Focal status epilepticus as unique clinical feature of COVID-19: a case report. *Seizure.* 2020; 78:109-12.
- Kinney MO, Brigo F. Optimizing status Epilepticus care during the COVID-19 pandemic. *Epilepsy Behav.* 2020; 109(107124)
- Liverpool Drug Interactions Group. University of Liverpool. Pharmacology Research Labs COVID-19 Drug Interactions with Experimental COVID-19 Therapies. [Internet]. Marzo de 2020 [citado 25 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.covid19-druginteractions.org/>
- Ramos-Argüelles F. Técnicas básicas de electroencefalografía: principios y aplicaciones clínicas. *An Sist Sanit Navar.* 2009; 32:69-82.
- Ríos L, Alvarez C. Aporte de los distintos métodos electroencefalográficos (EEG) al diagnóstico de las epilepsias. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 2013;24(6):953-7.
- Björk M, Sand T. Quantitative EEG power and asymmetry increase 36 h before a migraine attack. *Cephalalgia.* 2008; 28(9):960-8.
- Finnigan SP, Rose SE. Contralateral hemisphere delta EEG in acute stroke precedes worsening of symptoms and death. *Clin Neurophysiol.* 2008;119(7):1690-4.
- De Vos C, van Maarseveen S. Continuous EEG monitoring during thrombolysis in acute hemispheric stroke patients using the brain symmetry index. *J Clin Neurophysiol.* 2008; 25(2):77-82.
- Amodio P, Campagna F, et al. Detection of minimal hepatic encephalopathy: Normalization and optimization of the psychometric hepatic encephalopathy score. A neuropsychological and quantified EEG study. *J Hepatol.* 2008; 49(3):346-53.
- Niedermeyer E. The clinical relevance of EEG Interpretation. *Clin Electroencephalogr.* 2003;34(3):93-8.
- Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci.* 2020; 413(116832).
- Ministerio de Salud y Protección Social. Limpieza y Desinfección en Servicios de Salud ante la introducción del nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) a Colombia. [Internet]. 2020 [citado 12 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos%20y%20procedimientos/GIPS07.pdf>
- COVID-19 Resources | American Clinical Neurophysiology Society. [Internet]. 2020 [citado 12 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.acns.org/practice/covid-19-resources>
- Telemedicine-for-Epilepsy-Care-in-the-COVID-19-Era [Internet]. 2020 [citado 20 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.ilae.org/files/dmfile/Telemedicine-for-Epilepsy-Care-in-the-COVID-19-Era.pdf>
- EpiCARE. COVID-19 y epilepsia. Recomendaciones ERN EpiCare [Internet]. 2020 [citado 20 de mayo de 2020]. Disponible en: [https://epi-care.eu/wp-content/uploads/2020/04/COVID-19-and-Epilepsy\\_ERN-Epi-CARE\\_Recommendations-SPANISH.pdf](https://epi-care.eu/wp-content/uploads/2020/04/COVID-19-and-Epilepsy_ERN-Epi-CARE_Recommendations-SPANISH.pdf)