

Hallazgos electroencefalográficos compatibles con encefalopatía en pacientes ingresados por covid-19

Electroencephalographic findings compatible with encephalopathy in patients admitted for COVID-19

Edwin Ebrat Mancilla (1), Marta Vaquero Martínez (1), Alberto Pérez de Vargas Martínez (1), Francisco Martínez Pérez (1), Sandra Gómez González (1), Alejandra Sánchez Aparicio (1), Luis Fernando López Pájaro (1)

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: la covid-19 afecta principalmente al aparato respiratorio, sin embargo, también se ha descrito afectación tanto directa como indirecta en el sistema nervioso central y periférico, lo cual ocasiona una gran variedad de manifestaciones neurológicas, siendo la encefalopatía una de las más frecuentemente observadas.

OBJETIVO: se busca mostrar la utilidad del video-electroencefalograma (vEEG) en el diagnóstico de encefalopatía en pacientes ingresados por covid-19, así como su valor para determinar el pronóstico de estos pacientes.

MÉTODOS: estudio observacional retrospectivo con 76 vEEG de 41 pacientes con covid-19 confirmada. Los estudios se han realizado entre los meses de marzo del 2020 y junio del 2021. Se estudió la gravedad de la enfermedad, así como sus características clínicas y neurológicas, el tratamiento farmacológico y los hallazgos electroencefalográficos según el grado de disfunción de la encefalopatía que desarrollaron estos pacientes.

RESULTADOS: de los 41 pacientes, 12 (29%) presentaron signos electroencefalográficos de disfunción cerebral leve, 15 (37%) disfunción cerebral moderada y 14 (34%) disfunción cerebral severa, los cuales se asociaron con una mayor mortalidad.

CONCLUSIONES: en los 76 vEEG realizados a los 41 pacientes ingresados con encefalopatías asociadas con infección por covid-19, no se observó un patrón distinto a los descritos en encefalopatías de otras etiologías. El vEEG fue útil para confirmar la sospecha clínica de una disfunción cerebral en pacientes con encefalopatías asociadas con infección por covid-19 y para asignarle un grado de severidad, confirmando su beneficio como biomarcador diagnóstico y pronóstico.

PALABRAS CLAVE: Covid-19; Electroencefalografía (EEG); Encefalopatía (DeCS).

ABSTRACT

INTRODUCTION: COVID-19 mainly affects the respiratory system; however, both direct and indirect involvement of the central and peripheral nervous system has also been described, causing a wide variety of neurological manifestations, with encephalopathy being one of the most frequently observed neurological manifestations.

OBJECTIVE: With this article we intend to show the usefulness of vEEG in the diagnosis of encephalopathy in patients referred for COVID-19 who develop this neurological complication, as well as its value in determining the prognosis of these patients.

METHODS: Retrospective observational study with 76 video-electroencephalograms of 41 patients with confirmed COVID-19 infection. The studies were performed during the months of March 2020 through June 2021. Disease severity, clinical and neurological features, pharmacological treatment and electroencephalographic findings were studied according to the degree of encephalopathy dysfunction these patients developed.

(1) Médico especialista en Neurofisiología clínica. Servicio de Neurofisiología Clínica, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda de Madrid (HUPH). Madrid. España.

Contribución de los autores: EEM.: conceptualización del estudio, adquisición de los datos, análisis e interpretación de los datos y redacción del manuscrito. MVM.: conceptualización del estudio, análisis e interpretación de los datos y redacción del manuscrito. APdeVM. y FMP.: conceptualización del estudio y revisión del manuscrito. LFLP.: conceptualización del estudio y revisión del manuscrito. Análisis e interpretación de los datos y redacción del manuscrito. SGG. y ASA.: adquisición de los datos, análisis e interpretación de los datos, búsqueda bibliográfica.

Recibido 25/07/21. Aceptado: 18/07/22.

Correspondencia: Ebrat Mancilla Edwin, edwinebratmancilla@gmail.com



RESULTS: Of the 41 patients, 12 (29%) presented electroencephalographic signs of mild cerebral dysfunction, 15 (37%) moderate cerebral dysfunction, and 14 (34%) severe cerebral dysfunction, which were associated with higher mortality.

CONCLUSIONS: In the 76 vEEG performed in the 41 patients admitted with encephalopathies associated with COVID-19 infection, no pattern different from that described in encephalopathies of other etiologies was observed. The vEEG was useful to confirm the clinical suspicion of brain dysfunction in patients with encephalopathies associated with COVID-19 infection and to assign a degree of severity, confirming its benefit as a diagnostic and prognostic biomarker.

KEYWORDS: COVID-19; Electroencephalography (EEG); Encephalopathy (MeSH).

INTRODUCCIÓN

Aunque en la covid-19 predomina el compromiso respiratorio, se ha descrito también afectación tanto directa como indirecta en el sistema nervioso central y periférico, lo que da lugar a una gran variedad de manifestaciones neurológicas (1). Todavía se siguen investigando los mecanismos por los cuales se ve afectado el sistema nervioso, y como principales causas de la afectación neurológica se han estudiado la lesión hipóxica del sistema nervioso central, el neurotropismo intrínseco del virus, la afectación de la enzima convertidora de la angiotensina II y la probable lesión neuroinmune (2,3).

Una de las manifestaciones neurológicas más frecuentemente registradas en España es la encefalopatía (3,4), un síndrome de disfunción cerebral transitoria que se manifiesta como una afectación aguda o subaguda del nivel de conciencia (5).

Una de las teorías que tratan de explicar el origen de la encefalopatía en pacientes con covid-19 es la hipoxia severa que sufren en el contexto de infección aguda, además de otros trastornos metabólicos correlacionados (6). Como consecuencia de la lesión hipóxica nerviosa, las mitocondrias de las células del sistema nervioso central aumentan su metabolismo anaerobio que, junto con el acúmulo de ácido láctico, produce vasodilatación y un edema celular e intersticial, lo que ocasiona obstrucción del flujo sanguíneo, isquemia y congestión tisular. Si no se detuviera la hipoxia, ello provocaría un aumento de la presión intracraneal y una disminución del nivel de conciencia o coma (4-7). Por ello, los pacientes con afectación respiratoria grave tienen un potencial riesgo de sufrir encefalopatía con disminución del nivel de conciencia (6).

Además de lo anterior, son factores de riesgo para padecer encefalopatía la edad avanzada, el deterioro cognitivo, factores de riesgo vascular como la hipertensión y comorbilidades como el daño neurológico previo (2,8-10). La encefalopatía tiene un alto valor pronóstico en los pacientes ingresados en el hospital, y se asocia con aumento de mortalidad. A pesar de que no hay patrones electroencefalográficos patognomónicos de las causas de encefalopatía, sí

hay patrones que son más específicos o típicos de patología (5-11). El electroencefalograma (EEG) es útil para poder diferenciar un bajo nivel de conciencia de origen neurológico de otras causas: psiquiátricas, sedantes, neuromusculares, o el síndrome de enclaustramiento (8).

En el Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda, hemos llevado a cabo una revisión de los casos de encefalopatía en el contexto de covid-19 para relacionar la severidad de la encefalopatía con el vEEG.

METODOLOGÍA

Pacientes

Se ha analizado la actividad cerebral mediante EEG de superficie en 41 pacientes ingresados en nuestro hospital, en Madrid, España. Los estudios se han realizado entre los meses de marzo del 2020 y junio del 2021. Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron diagnosticados de infección por covid-19, mediante historia clínica y exploración física, lo que se confirmó mediante resultados positivos en pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), a partir de frotis nasofaríngeo. Así mismo, se realizaron técnicas de imagen radiológicas (radiografía o TC de tórax). De los 41 pacientes analizados, 10 fueron mujeres y 31 fueron hombres, con edades comprendidas entre 40 y 87 años. En su gran mayoría, los pacientes presentaban factores de riesgo cardiovascular o comorbilidades asociadas. Durante la hospitalización, el 90% de los pacientes recibió tratamiento específico contra covid-19, según protocolo hospitalario basado en recomendaciones científicas (anexo). Cabe destacar el gran esfuerzo realizado para conseguir el elevado tamaño muestral obtenido en este estudio, teniendo en cuenta la situación de extrema gravedad que se vivió de manera global en el inicio de la pandemia.

La indicación de llevar a cabo los vEEG fue sospecha de encefalopatía, bien por síntomas neurológicos, hallazgos analíticos, pruebas de imagen, o para descartar estatus epiléptico. La sedación se proporcionó de acuerdo con los protocolos locales, basados en infusiones de propofol, mida-

zolam y remifentanilo, asociados en algunas ocasiones con un relajante de la unión neuromuscular, con un periodo de ventana entre una y tres horas, individualizando cada caso para la realización del vEEG.

Los pacientes incluidos en el estudio (aquellos en los que el vEEG mostraba un trazado compatible con encefalopatía) presentaron al menos dos síntomas o signos de afectación neurológica, y se clasificaron en tres categorías clínicas: en el primer grupo se incluyó a aquellos con conservación del estado de vigilia con tendencia a la somnolencia o intranquilidad; el segundo grupo presentaba estado de somnolencia más profundo, obnubilación, comportamiento inadecuado, letargia o confusión; finalmente, el tercer grupo estaba formado por aquellos pacientes en estado comatoso o estupor profundo.

Se excluyeron del estudio todos los vEEG que fueron informados sin alteraciones significativas, siete registros que mostraban anomalías epileptiformes, dos vEEG compatibles con estatus eléctrico y uno con muerte encefálica (silencio eléctrico).

Técnica de vEEG

Se analizaron 76 vEEG realizados en 41 pacientes. Para el registro se utilizó un electroencefalógrafo NicoletOne EEG system 2009 VIASYS Healthcare Inc. La actividad eléctrica cerebral se registró mediante electrodos de superficie adhesivos (Ambu© BlueSensor SP) puestos sobre la superficie del cuero cabelludo, así como electrodos subdérmicos de aguja en aquellos pacientes ingresados en UCI en estado comatoso. Los vEEG se han realizado siguiendo el Sistema Internacional 10-20 para la colocación de electrodos; el registro se ha analizado a partir de derivaciones bipolares, longitudinales, transversales y referenciales, se ha trabajado con una sensibilidad de $1 \text{ mm} = 7\text{-}10 \mu\text{V}$, una banda de paso de 0,3-70 Hz y a una velocidad de 15-30 mm/s. La actividad muscular (EMG) y las señales electrocardiográficas se adquirieron mediante electrodos de superficie del mismo material que los utilizados en el cuero cabelludo.

No se realizó fotoestimulación intermitente ni maniobra de hiperventilación, salvo en dos estudios, no obstante, en todos los estudios se realizaron estímulos auditivos (por ejemplo, decir el nombre del paciente en voz alta) y nociceptivos externos de forma bilateral (pellizcar la uña del dedo, apretar a nivel del esternón) para valorar la presencia de reactividad. A fin de disminuir el tiempo de exposición, se utilizaron montajes de grandes distancias que fueron muy útiles para diferenciar los distintos tipos de trazados asociados con encefalopatías. El tiempo de grabación fue de al menos 15 minutos y un tiempo máximo de 35 minutos. El montaje utilizado incluía los siguientes electrodos: Fp1, Fp2, T3, C3, Cz, C4, T4, O1 y O2 y, además, electrodos de

EKG y EMG. Nuestros protocolos y las medidas de bioseguridad que se utilizaron para el manejo de los equipos y la protección del personal sanitario encargados de realizar los estudios vEEG se adaptaron a las recomendaciones de la Sociedad Española de Neurofisiología Clínica (12) y a aquellas de la Asociación Americana de Neurofisiología Clínica (13). El estudio fue aprobado por el comité ético de investigación del hospital.

RESULTADOS

Durante los meses de marzo a junio del 2020 (primera ola), hubo 2.506 ingresos causados por covid-19 en el HUPH. De ellos, el 95,8% ingresó en planta de hospitalización, y 4,2% en UCI. Además de los vEEG, se realizaron TC o RM cerebral a 29 pacientes (71%), de los cuales 4 (10%) presentaron hallazgos patológicos de evolución crónica. De los 41 pacientes, 31 (76%) fueron hombres y 10 (4%) mujeres, con una edad media de 68 años; la edad más alta fue de 87 años y la más baja de 40 años.

De los pacientes incluidos en el estudio, 37 (90%) presentaban antecedentes médicos (anexo 1), desglosados de la siguiente manera: neurológicos 12 (29%), enfermedades cardiovasculares 31 (76%), y de otro tipo 20 (48%), con predominio de patologías hematológicas.

Se encontraron datos eléctricos compatibles con encefalopatía en todos los estudios, diferenciando tres grados: disfunción cerebral leve en 12 (29%), disfunción cerebral moderada en 15 (37%) y disfunción cerebral severa en 14 (34%).

En los pacientes que presentaron signos de disfunción cerebral leve clínica y electroencefalográfica, se observó una mayor reactividad a los estímulos nociceptivos externos que en aquellos que presentaban una disfunción cerebral severa.

El número de fallecidos con encefalopatía durante la hospitalización fue de 17 (41%), sumados al paciente que falleció en los tres meses posteriores al alta; 37 (89%) de todos ellos se encontraban en el grupo de encefalopatías moderadas y severas.

De los pacientes con encefalopatía leve, fallecieron 2 (17% del total de encefalopatías leves), uno de ellos tras la hospitalización; de los pacientes con encefalopatía moderada fallecieron 6 (40% del total de encefalopatías moderadas), todos ellos durante la hospitalización; y finalmente, de los pacientes con encefalopatía severa fallecieron 10 (71% del total de encefalopatías severas), todos ellos también durante la hospitalización.

DISCUSIÓN

Las encefalopatías traducen claramente una disfunción del sistema nervioso central producida por distintas

etiologías, como es el caso de las alteraciones metabólicas, la hipoxia mantenida, los tóxicos, algunos fármacos y un grupo de enfermedades respiratorias, digestivas, renales, así como patologías tumorales, alérgicas o traumáticas (14). Los hallazgos de EEG en la infección por SARS-CoV-2 rara vez se han informado y en gran medida se han considerado no específicos (15,16). En nuestro estudio las encefalopatías observadas están íntimamente relacionadas con la infección directa del virus SARS-CoV-2 o con las complicaciones asociadas con la infección (por ejemplo, hipoxia, hipercapnia y metabólicas). Los hallazgos electroencefalográficos observados están directamente relacionados con el grado de afectación cerebral; en las fases iniciales o en las encefalopatías leves el hallazgo más común era un enlentecimiento difuso y en los casos más severos una actividad delta rítmica continua o intermitente.

En nuestro estudio se analizaron 12 pacientes con encefalopatía leve. Este grupo de pacientes clínicamente presentaba desde conservación del estado de vigilia con tendencia a la somnolencia o intranquilidad, hasta un discreto trastorno de atención o memoria; los hallazgos electroencefalográficos encontrados se caracterizaban por una actividad bioeléctrica cerebral con tendencia a la lentificación, estructurada y sincronizada a grandes rasgos, constituida por un ritmo dominante posterior a 7-8 Hz y de 30 a 60 μ V de amplitud, reactivo a los estímulos externos, con un ritmo beta en regiones frontorrolándicas, y ondas theta de mediano voltaje y escasamente sistematizadas topográficamente en ambos hemisferios. En algunas ocasiones, la actividad de fondo era interrumpida por esporádicos brotes generalizados de ondas theta de morfología irregular y de mayor voltaje que la actividad de fondo, con una duración entre 2 y 4 segundos.

En todos los vEEG de este grupo de pacientes se encontró reactividad a los estímulos externos al igual que al cierre y la apertura palpebral. En los pacientes que podían realizar maniobras de hiperventilación se observaba mayor lentificación de la actividad de fondo, recuperando su aspecto habitual tras el cese de esta.

En el segundo grupo, conformado por 15 pacientes, la clínica se caracterizaba por un estado de somnolencia más profundo, obnubilación, letargia o apatía, comportamiento inadecuado y confusión, sin embargo, los pacientes eran capaces de responder a órdenes sencillas. Los hallazgos electroencefalográficos eran más expresivos y se caracterizaban por una mayor proporción de ondas lentas en rango theta a 4-6 Hz, con desaparición de la actividad alfa posterior y beta anterior (figura 1). La actividad de fondo en la mayoría de los casos era simétrica. No obstante, se encontraba indiferenciada y desestructurada topográficamente, pobremente reactiva a estímulos externos. La actividad de fondo se veía en ocasiones interrumpida por brotes de ondas delta de mayor voltaje, que se expresaban de forma generalizada y tenían una duración variable entre 5 y 20 segundos de duración.

En ocasiones y especialmente cuando la encefalopatía se encontraba relacionada con alteraciones metabólicas, renales o hepáticas, se registraron complejos trifásicos de expresión difusa con predominio en regiones anteriores. Estos complejos se caracterizan por una fase inicial negativa, posteriormente, una segunda fase positiva y, finalmente, otra negativa, y aparecían de manera aislada o formando una actividad cuasiperiódica. En estos casos, para descartar que se tratase de una actividad epileptógena, se administraban

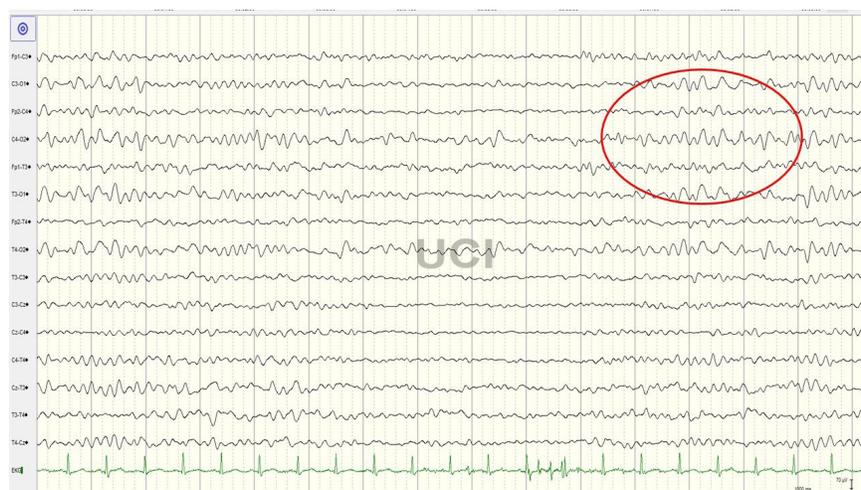


Figura 1. Disfunción cerebral moderada. Obsérvese la lentificación de la actividad de fondo, con predominio de frecuencias theta.

Fuente: elaboración propia

pequeñas dosis de benzodiazepinas por vía endovenosa (midazolam 2 mg), sin que se observaran cambios significativos en el trazado. Es importante resaltar que tanto en el segundo como en el tercer grupo los pacientes no presentan clínica ni manifestaciones sutiles sugerentes de estatus epiléptico no convulsivo y los hallazgos en el vEEG no cumplían criterios para el diagnóstico de estado epiléptico no convulsivo (17).

Finalmente, en el tercer grupo, de 14 pacientes, que se encontraban en estado comatoso o estupor profundo, la actividad de fondo estaba constituida por una mezcla de frecuencias mixtas con claro predominio de ondas delta de 0,5 a 4 Hz. La actividad de fondo se hallaba totalmente indiferenciada y desestructurada topográficamente, y no era reactiva a estímulos externos nociceptivos (figura 2).

Los estudios informados con anomalías epileptiformes se caracterizaron por una actividad de fondo con tendencia a la lentificación y anomalías consistentes en complejos de punta-onda u ondas de morfología aguda de expresión difusa de predominio temporal. De los dos registros compatibles con estatus epiléptico no convulsivo, uno se caracterizaba por una actividad continua constituida por complejos de punta-onda bien definidos, de expresión generalizada, y el otro por complejos de polipunta onda, de expresión focal en la región temporal izquierda. Para el diagnóstico de estado epiléptico no convulsivo nos basamos en los criterios de consenso de Salzburgo (17).

El vEEG es una herramienta muy útil para revelar la existencia de una encefalopatía relacionada con covid-19. Teniendo en cuenta la utilidad limitada de otras pruebas diagnósticas, el vEEG es la prueba más idónea que puede

ofrecer en tiempo real información sobre la actividad cerebral cortical.

Describimos los hallazgos electroencefalográficos más comunes en las encefalopatías (14), al igual que en otros estudios publicados nuestros resultados mostraron que las anomalías del EEG no eran específicas (18-20). Los pacientes con covid-19 pueden presentar con frecuencia un EEG anormal, particularmente si presentan alteración del estado de conciencia, en especial en casos más graves. Aunque los resultados anormales del EEG parecen no ser específicos (19), encontramos una asociación entre la severidad de los hallazgos y una mayor tasa de mortalidad (el porcentaje de pacientes con encefalopatía que fallecieron fue el 44%, de los cuales el 89% se encontraba en el grupo de encefalopatías moderadas y severas).

CONCLUSIÓN

Nuestras observaciones confirman la alta sensibilidad del vEEG y su valor pronóstico en encefalopatías, pese a las limitaciones que presenta esta prueba diagnóstica, como son la interpretación subjetiva y la no utilización de EEG cuantificado en nuestro estudio. Serían necesarias muestras más amplias de pacientes y un análisis no subjetivo de los datos mediante variables cuantificadas para la obtención de datos más precisos y que pudieran tener una mayor repercusión clínica (21). Se ha observado que la encefalopatía relacionada con covid-19 puede estar asociada con un patrón vEEG bastante homogéneo que consiste en una lentificación difusa de la actividad de fondo, dependiendo de la gravedad de esta. En los 76 vEEG realizados no se observó un patrón distinto a los descritos en otras encefalopatías.

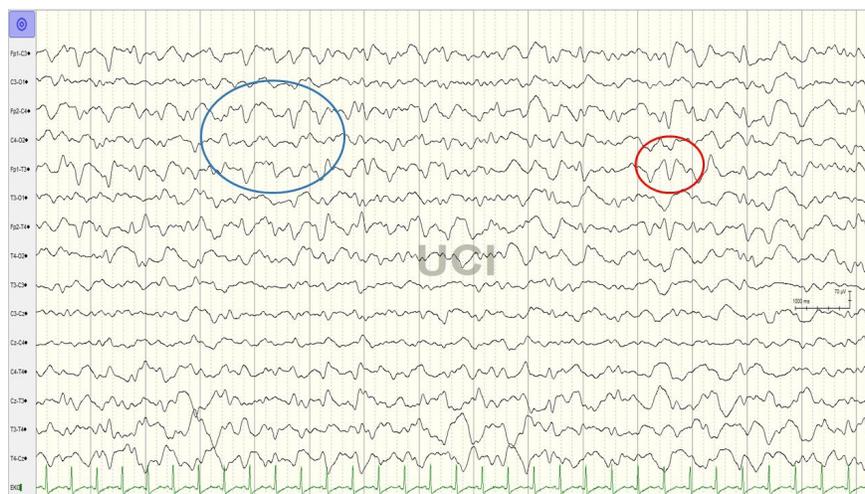


Figura 2. Disfunción cerebral severa. Obsérvense las ondas trifásicas (rojo) y actividad mixta de ondas lentas de predominio delta-theta (azul).

Fuente: elaboración propia

falopatías. El electroencefalograma fue útil para confirmar la sospecha clínica de disfunción cerebral en pacientes con encefalopatías asociadas con infección por covid-19 y para asignarle un grado de severidad, confirmando su beneficio como biomarcador diagnóstico y pronóstico que puede ayudar a disminuir la morbimortalidad de estos pacientes.

Agradecimientos

A Isabel Mayoral, María Huertas, Lola Canales, Mónica Martín, Verónica Lavado, Marisa Cazorla, Ángeles Gallego,

Lourdes Gilgado y Mar Cerezo. Sin el apoyo de ellas no hubiese sido posible la realización de los montajes y la grabación de los estudios.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses económicos o relaciones personales en competencia que puedan haber influido en el trabajo informado en este documento.

Anexo 1. Resumen de las variables analizadas.

Paciente	Edad	Sexo	AP relevantes	Prueba de imagen	Causa de encefalopatía	Tiempo entre ingreso y 1° vEEG (días)	N° de vEEG	Resumen vEEG	Tratamiento específico
1	63	V	Hepatitis B, LMA en tratamiento	NO	Tóxico-metabólica	40	2	Complejos trifásicos y actividad delta-theta a 2-5 Hz	Corticoides
2	66	V	HTA, ataxia, atrofia cerebelosa y paraparesia espástica en MMII	Normal	Tóxico-metabólica	2	2	Complejos trifásicos y actividad theta continua	No
3	74	V	No	Normal	Tóxico-metabólica	3	1	Complejos trifásicos y actividad theta continua	HCQ, kaletra, corticoides y azitromicina
4	75	M	Hipotiroidismo, trombocitosis esencial	NO	Tóxico-metabólica	22	1	Actividad theta 5-6 lentificación y bajo voltaje	HCQ, kaletra, corticoides, IFNb, tocilizumab, linezolid
5	71	M	HTA, adenocarcinoma pulmón IV, en remisión obesidad, esteatosis hepática	Normal	Tóxico-metabólica	11	4	Complejos trifásicos, ondas delta irregulares y polimorfos, actividad theta-delta	HCQ, kaletra, tocilizumab, corticoides
6	40	V	No	Normal	Tóxico-metabólica	10	1	Actividad theta pseudoperiódica a 4-6 Hz, con brotes de ondas delta	HCQ, kaletra, corticoides, antibioterapia combinada
7	83	V	HTA, DM, DL. FA, Parkinson, ictus previo	Normal	Tóxico-metabólica	1	1	Ritmo theta posterior	HCQ, azitromicina

Anexo 1. Resumen de las variables analizadas.

Paciente	Edad	Sexo	AP relevantes	Prueba de imagen	Causa de encefalopatía	Tiempo entre ingreso y 1° vEEG (días)	N° de vEEG	Resumen vEEG	Tratamiento específico
8	66	V	DL. Perforación duodenal previa	Normal	Hipóxico-isquémica-Tóxico-metabólica	20	2	Theta generalizado, FIRDA, complejos trifásicos	HCQ, kaletra, IFN-b, tocilizumab, corticoides
9	85	V	HTA, DM, DL. SAOS, cardiopatía isquémica, flutter, síndrome parkinsoniano	NO	Tóxico-metabólica	8	1	Actividad theta pseudoperiódica, con brotes de ondas delta generalizados	HCQ, azitromicina, antibioterapia combinada
10	68	V	DM, DL	Normal	Tóxico-metabólica	18	2	Brotos de ondas lentas, complejos trifásicos, bajo voltaje, frecuencias theta generalizadas y brotes de ondas delta	HCQ, azitromicina, kaletra, corticoides, IFNb
11	70	V	HTA, DM, disfunción diastólica leve	Normal	Tóxico-metabólica	30	1	Frecuencias theta-delta generalizadas, con brotes de ondas delta difusas y de mayor voltaje	HCQ, azitromicina, tocilizumab, kaletra, corticoides, antibioterapia
12	65	V	HTA, DM, DL. EPOC leve	NO	Tóxico-metabólica	11	3	Frecuencias mixtas theta-delta, brotes de ondas delta generalizados	HCQ, azitromicina, corticoides, antibioterapia
13	70	V	HTA, SAHS moderado	NO	Tóxico-metabólica	50	1	Frecuencias theta-delta generalizadas, con brotes de ondas delta difusas	HCQ, azitromicina, corticoides, antibioterapia, tocilizumab
14	70	V	HTA, DL, IRC, TVP repetición, hipernatremia crónica	Normal	Tóxico-metabólica	1	2	Actividad de base theta, bajo voltaje	Corticoides, antibioterapia
15	75	V	DL, colecistectomía	Normal	Tóxico-metabólica	14	1	Actividad de base theta, brotes de ondas delta de predominio frontal	HCQ, azitromicina, corticoides, antibioterapia

Anexo 1. Resumen de las variables analizadas.

Paciente	Edad	Sexo	AP relevantes	Prueba de imagen	Causa de encefalopatía	Tiempo entre ingreso y 1° vEEG (días)	N° de vEEG	Resumen vEEG	Tratamiento específico
16	48	V	Prostatitis crónica	Normal	Tóxico-metabólica	33	2	Actividad delta generalizada, algunas dicrotas, con ondas trifásicas	HCQ, kaletra, IFN, corticoides, azitromicina, tocilizumab, antibioterapia
17	81	V	EPOC bronquitis crónica, panhipopituitarismo, TEP	Normal	Tóxico-metabólica	2	1	Lentificado, ondas theta predominantes con brotes de ondas delta	Azitromicina, corticoides, antibioterapia
18	87	V	HTA, DL, DM, EPOC, cardiopatía isquémica	Normal	Tóxico-metabólica	3	1	Bajo voltaje, discreta lentificación	HCQ, corticoides
19	61	V	Tuberculosis pasada, hipotiroidismo	TC normal, RM con hiperintensidad bilateral en núcleo estriado	Hipoxico-isquémica	22	2	Bajo voltaje, ondas theta difusas, brotes ondas delta generalizadas	No
20	58	V	Mieloma múltiple, DL	Normal	Tóxico-metabólica	54	1	Discreta lentificación	HCQ, kaletra, IFN, antibioterapia
21	59	M	Síndrome Down, hipotiroidismo, síncope neuromediados, hepatitis B crónica, celiaquía	Normal	Multifactorial	1	7	Ondas theta generalizadas. Actividad epileptógenas región anterior	Corticoides, antibioterapia
22	57	V	DM, esclerosis múltiple	Normal	Tóxico-metabólica	34	2	Lentificado, bajo voltaje, ondas theta generalizadas, ondas trifásicas y dicrotas	Antibioterapia
23	59	M	HTA, linfoma no Hodking	Normal	Tóxico-metabólica	55	1	Ondas theta-delta generalizadas, de predominio frontal, complejos trifásicos	HCQ, azitromicina, tocilizumab, antibioterapia, anakinra, plasma hiperinmune
24	58	V	No	NO	Tóxico-metabólica	43	1	Bajo voltaje, ondas delta mal sistematizadas	HCQ, azitromicina, corticoides, antibioterapia, tocilizumab
25	65	V	No	NO	Tóxico-metabólica	85	2	Lentificado, ondas theta con ondas delta en brotes, de predominio frontal, bajo voltaje	HCQ, corticoides, tocilizumab, antibioterapia

Anexo 1. Resumen de las variables analizadas.

Paciente	Edad	Sexo	AP relevantes	Prueba de imagen	Causa de encefalopatía	Tiempo entre ingreso y 1° vEEG (días)	N° de vEEG	Resumen vEEG	Tratamiento específico
26	79	M	DI, Parkinson, anemia crónica	Normal	Tóxico-metabólica	73	1	Lentificado, desestructurado, ondas theta con delta ocasionales	HCQ, anti-bioterapia, azitromicina, corticoides
27	78	M	HTA, DL, obesidad, LES, tuberculosis, miastenia	Normal	Toxico-metabólica	27	1	Lentificación, delta anterior, trifásicas	Corticoides, anti-bioterapia
28	52	V	HTA, DL, DM, obesidad, ERC, asma, hemo-cromatosis	Malacia cerebelosa izquierda	Toxico-metabólica	43	2	Lentificación y bajo voltaje	Corticoides, anti-bioterapia
29	79	M	HTA, DL, DM, hipotiroidismo, TEP, poliposis, esteatosis	Normal	Tóxico-metabólica	20	1	Lentificado, ondas theta	Corticoides, anti-bioterapia
30	72	V	HTA, DL, DM, obesidad, AIT, adenocarcinoma de ciego	No	Tóxico-metabólica	60	1	Ondas delta arreactivo	Corticoides, anti-bioterapia
31	60	M	HTA, DL, DM, obesidad, hipotiroidismo, trombocitosis esencial	Normal	Multifactorial	27	2	Theta -delta continua, bajo voltaje	Corticoides, anti-bioterapia
32	61	V	DL, hipotiroidismo	No	Tóxico-metabólica	29	1	Lentificación leve	Corticoides, toclizumab, anti-bioterapia
33	68	V	Obesidad	No	Hipóxica	13	2	Brote-supresión, bajo voltaje, arreactivo	Corticoides, anti-bioterapia
34	75	V	DL, DM, cardiopatía isquémica	Normal	Multifactorial	20	1	Theta, bajo voltaje	Corticoides, toclizumab, azitromicina
35	69	V	HTA, DM, DL, SCA, EPOC	No	Tóxico-metabólica	20	1	Ritmo theta y delta anterior	Corticoides, toclizumab, remdesevir
36	82	M	HTA, DL, ictus lacunar, cardiopatía isquémica, SCA, gammapatía monoclonal, Alzheimer	Isquemia crónica	Tóxico-metabólica	1	2	Theta-delta generalizado	No
37	66	M	Miocardopatía hipertrófica obstructiva, lupus, HTA, retinopatía	Normal	Tóxico-metabólica	70	10	Theta-delta generalizado	No

Anexo 1. Resumen de las variables analizadas.

Paciente	Edad	Sexo	AP relevantes	Prueba de imagen	Causa de encefalopatía	Tiempo entre ingreso y 1° vEEG (días)	N° de vEEG	Resumen vEEG	Tratamiento específico
38	81	V	HTA y leiomioma duodenal	No	Tóxico-metabólica	18	1	Theta generalizado, FIRDA, complejos trifásicos	Azitromicina, corticoides, tocilizumab
39	75	V	HTA, DL, DM, ESCEST, FA, AIT carotideo, ferropenia, EPOC	Normal	Tóxico-metabólica	3	2	Theta y brotes delta y trifásicos	Corticoides
40	73	V	Tx renal, HTA, obesidad, cardiopatía hipertensiva, ca mama, Parkinson	Normal	Tóxico-metabólica	12	2	Theta generalizado, delta y trifásicos	Corticoides y antibiótico
41	78	V	HTA, FA, cardiopatía hipertensiva	Isquemia crónica	Tóxico-metabólica	14	1	Theta ocasional	Corticoides y antibiótico

HCQ: hidroxiquina. HTA: hipertensión arterial. DL: dislipemia. DM: diabetes mellitus. M: mujer. V: varón. IFN: interferón. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. TEP: tromboembolismo pulmonar. SAOS: síndrome de apneas/hipopneas del sueño. LMA: leucemia mieloide aguda. FA: fibrilación auricular. IRC: insuficiencia renal crónica. AIT: accidente isquémico transitorio.

Rojo: disfunción cerebral severa, **amarillo:** disfunción cerebral moderada, **verde:** disfunción cerebral leve.

Fuente: elaboración propia

REFERENCIAS

- Vergara JP, Tolosa C. Covid 19: manifestaciones neurológicas. *Acta Neurol Colomb.* 2020;36(2):7-10. <https://doi.org/10.22379/24224022288>
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-90. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
- Ezpeleta D, García Azorín D. Manual COVID-19 para el neurólogo general. En: García-Moncó J, Erro María E, editores. *Cuadros clínicos neurológico asociado a la infección SARS-COV-2.* Madrid: Ediciones SEN 2020. p. 37-45.
- Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Rev Neurol.* 2020;70(9):311-22. <https://doi.org/10.33588/rn.7009.2020179>
- Kaplan PW, Rossetti AO. EEG patterns and imaging correlations in encephalopathy: encephalopathy part II. *J Clin Neurophysiol.* 2011;28(3):233-51. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e31821c33a0>
- Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020;87:18-22. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
- Li Y, Fu L, Gonzales DM, Lavi E. Coronavirus neurovirulence correlates with the ability of the virus to induce proinflammatory cytokine signals from astrocytes and microglia. *J Virol.* 2004;78(7):3398-406. <https://doi.org/10.1128/jvi.78.7.3398-3406.2004>
- Smith SJ. EEG in neurological conditions other than epilepsy: when does it help, what does it add? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76 Suppl 2(Suppl 2):ii8-12. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.068486>
- Espinosa PS, Rizvi Z, Sharma P, Hindi F, Filatov A. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): Encephalopathy, MRI brain and cerebrospinal fluid findings: Case 2. *Cureus.* 2020;12(5): e7930. <https://doi.org/10.7759/cureus.7930>
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Tauber SC, Djukic M, Gossner J, Eiffert H, Brück W, Nau R. Sepsis-associated encephalopathy and septic encephalitis: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021; 19(2):215-31. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1812384>

12. Sociedad Española de Neurofisiología Clínica. Recomendaciones básicas de la Sociedad Española de Neurofisiología Clínica en relación con el COVID-19. Marzo 2020. <https://neurofisiologia.com.es/wp-content/uploads/2021/04/COVID-19.pdf>
13. American Clinical Neurophysiology Society. COVID-19 resources for clinical neurophysiology. Updated June 1, 2020. <https://www.acns.org/practice/covid-19-resources>
14. Iriarte Franco J, Artieda González-Grada J. Manual de neurofisiología clínica. En: Iriarte J, Martín B, Urrestarazu E, editores. Electroencefalografía en patología no epiléptica. Madrid: Panamericana; 2012. p. 61-70.
15. Flamand M, Perron A, Buron Y, Szurhaj W. Pay more attention to EEG in COVID-19 pandemic. *Clin Neurophysiol.* 2020;131(8):2062-4. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.05.011>
16. Vellieux G, Rouvel-Talleg A, Jaquet P, Grinea A, Sonnevile R, d'Ortho MP. COVID-19 associated encephalopathy: Is there a specific EEG pattern? *Clin Neurophysiol.* 2020;131(8):1928-30. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.06.005>
17. Leitinger M, Beniczky S, Rohrachner A, Gardella E, Kals G, Qerama E, et al. Salzburg consensus criteria for non-convulsive status epilepticus: approach to clinical application. *Epilepsy Behav.* 2015;49:158-63. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.05.007>.
18. Kubota T, Gajera PK, Kuroda N. Meta-analysis of EEG findings in patients with COVID-19. *Epilepsy Behav.* 2021;115:107682. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107682>
19. Roberto KT, Espiritu AI, Fernández MLL, Gutiérrez JC. Electroencephalographic findings in COVID-19 patients: A systematic review. *Seizure.* 2020;82:17-22. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.09.007>
20. Canham LJW, Staniaszek LE, Mortimer AM, Nouri LF, Kane NM. Electroencephalographic (EEG) features of encephalopathy in the setting of Covid-19: A case series. *Clin Neurophysiol Pract.* 2020;5:199-205. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2020.06.001>
21. Pastor J, Vega-Zelaya L, Martín Abad E. Specific EEG encephalopathy pattern in SARS-CoV-2 patients. *J Clin Med.* 2020;9(5):1545. <https://doi.org/10.3390/jcm9051545>