

# Crisis epilépticas y COVID-19.

*Kimberly Pallauta Aranda (1), Evelyn Benavides Simon (2).*

## ABSTRACT

*In December 2019, the current SARS-CoV-2 pandemic began. The disease caused by this virus is called COVID-19, and its clinical manifestations are mostly respiratory symptoms; nevertheless, both central and peripheral nervous system involvement have been described. Within the neurological manifestations, cases of epileptic seizures have been reported. The origin of these seizures appears to be multifactorial, and the management must be the same as in other clinical scenarios, choosing the antiepileptic drug in an individual basis. At the current time, there is no evidence to include epilepsy as a risk factor for the disease. Several medical associations and societies have made recommendations regarding epilepsy and COVID-19.*

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, Coronavirus, Betacoronavirus, Seizures, Epilepsy.

## RESUMEN

En diciembre de 2019, la actual pandemia por SARS-CoV-2 fue declarada. La enfermedad causada por este virus recibe el nombre de COVID-19, y sus manifestaciones clínicas son principalmente síntomas respiratorios; no obstante, se ha descrito compromiso del sistema nervioso, tanto central como periférico. Dentro de las manifestaciones neurológicas,

se han publicado casos de crisis epilépticas. El origen de las crisis en esta patología parece ser multifactorial; el manejo debe ser el mismo de cualquier crisis epiléptica, eligiendo el fármaco antiepileptico de forma individualizada. En la actualidad, no existe evidencia de que la epilepsia sea un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad. Múltiples asociaciones y sociedades médicas han realizado recomendaciones respecto de la epilepsia y su relación con COVID-19.

**Palabras clave:** COVID-19, SARS-CoV-2, Coronavirus, Betacoronavirus, Crisis epilépticas, Epilepsia.

## INTRODUCCIÓN

El 12 de diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan, China, se registraron los primeros casos de neumonía por un agente desconocido. Posteriormente se identificó este patógeno como un nuevo betacoronavirus, denominado SARS-CoV-2. La OMS nombró a la enfermedad causada por este agente como COVID 19 (1).

Esta enfermedad se manifiesta principalmente con síntomas respiratorios, pudiendo llegar a una insuficiencia respiratoria con compromiso multiorgánico e, incluso, tener un desenlace fatal (2). Se han descrito manifestaciones clínicas en otros sistemas, incluyendo los sistemas gastrointestinal, cardíaco o neurológico, entre otros. El objetivo de este artículo es revisar las manifestaciones neurológicas derivadas de la infección por SARS-CoV-2, haciendo énfasis en las crisis epilépticas como parte de la presentación clínica.

1. Residente de Neurología. Universidad de los Andes.

2. Neuróloga. Departamento de Neurología Clínica, Universidad de los Andes. Unidad de Electroencefalografía, Clínica Dávila.

Recibido: 25-05-2020. Aceptado: 11-06-2020.

## MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DE SARS-COV-2

SARS-CoV-2 pertenece a la familia de los betacoronavirus, que filogenéticamente es similar a SARS-CoV, virus en que se ha reportado previamente compromiso del sistema nervioso. Entre las posibles manifestaciones, se ha descrito la ocurrencia de accidente cerebrovascular, encefalomielitis aguda diseminada, encefalitis, y polineuropatía (3-6). Dado lo anterior, no sorprende el reporte de casos de compromiso neurológico en pacientes con COVID-19.

La hipótesis sobre la neuroinvasión y neurovirulencia de SARS-CoV-2 tiene su origen en 5 pilares: a) extrapolación a partir del compromiso neurológico causado por otros virus respiratorios; b) evidencia de daño neurológico por coronavirus en otras especies; c) infección del sistema nervioso central en modelos animales, causada por coronavirus que afectan a humanos; d) complicaciones neurológicas por otros coronavirus; y e) publicación de casos de pacientes con compromiso neurológico y COVID-19 (7,8).

En abril de 2020, Mao Ling et al. publicaron un estudio respecto de manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19. Entre ellas, describen la presencia de cefalea, compromiso de conciencia, accidente cerebrovascular, ataxia, crisis epilépticas, alteración de gusto, olfato y visión, y dolor neuropático (8,9). Por otro lado, existen reportes de casos de diversas manifestaciones, tales como crisis epilépticas, meningitis, encefalopatía necrotizante aguda, y síndrome de Guillain Barré (10-13).

## COVID-19 Y CRISIS EPILÉPTICAS

Se han reportado crisis epilépticas en pacientes cursando cuadro infeccioso por otras cepas de coronavirus, como SARS-CoV y MERS (5,6,14-17). En niños, también se han descrito convulsiones febriles asociadas con cepas de la familia de coronavirus no mencionadas

previamente, entre ellas CoV-OC43 y CoV-HKU1 (18-20). En lo que a COVID-19 hace referencia, se han publicado 3 casos clínicos de crisis epilépticas en pacientes con COVID-19 (10,11), además del caso reportado en la revisión de Ling Mao et al., en el que se describen crisis epilépticas en un paciente (8).

Sandeep Sohal et al. publicaron el caso de un paciente masculino de 72 años, con antecedentes de hipertensión arterial (HTA), cardiopatía coronaria y enfermedad renal crónica en hemodiálisis, sin historia previa de crisis epilépticas, que cursó con COVID-19. El paciente presentó un cuadro respiratorio que posteriormente se complicó, requiriendo intubación y uso de drogas vasoactivas. Al tercer día de evolución, presentó episodios de crisis epilépticas tónico-clónicas con correlato en el electroencefalograma (EEG), además de crisis focales temporales izquierdas. Los episodios fueron manejados con levetiracetam y ácido valproico, logrando control de crisis; sin embargo, el paciente falleció al quinto día de evolución. Cabe mencionar que en este paciente se realizó tomografía computarizada (TC) de cerebro, la que informó signos de microangiopatía. No se realizó estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) (10).

Takeshi Moriguchi et al. presentaron el caso de un paciente masculino de 24 años, que inició con síntomas respiratorios altos asociado a fiebre. En el noveno día desde el comienzo de los síntomas, fue encontrado comprometido de conciencia, describiéndose rigidez de nuca en el examen físico. Entre los exámenes complementarios, se destaca una TC de cerebro sin signos de edema; estudio de células en LCR con pleocitosis, de predominio mononuclear (12 células, 10 mononucleares); serología negativa para virus herpes simplex 1 (VHS-1) y varicela zóster; reacción de polimerasa en cadena (PCR) positiva para SARS-CoV-2 en LCR, y negativa en hisopado nasofaríngeo. La resonancia magnética (RM) de cerebro evidenció hiperintensidad temporal mesial e hipocampal derecha en secuencia FLAIR, hiperintensidad

en el asta inferior del ventrículo lateral derecho en la difusión (DWI), y pansinusitis en secuencia T2 (11). Si bien no se describe crisis clínica ni EEG, en este contexto no se puede descartar como etiología del compromiso de conciencia actividad irritativa cortical.

Catello Vollono et al. describieron el caso de una paciente cuya primera manifestación de infección por SARS-CoV-2 fue un estado epiléptico focal; corresponde a una mujer de 78 años, con antecedente de HTA y epilepsia postencefalítica. La paciente había presentado encefalitis por VHS-1 dos años antes, debutando en aquel entonces con crisis caracterizadas por automatismos bucales y afasia ictal. Los episodios fueron manejados con levetiracetam y ácido valproico, con respuesta favorable. Diez días antes de su ingreso se realizó un EEG de control, informado como normal.

La paciente ingresó al hospital debido a un estado epiléptico focal, caracterizado por mioclonías en hemicara y extremidad superior derecha. Las crisis presentaron correlato reconocible en el EEG, describiéndose como un estado epiléptico focal fronto-centro-temporal izquierdo. El cuadro fue manejado con ácido valproico y midazolam, logrando el cese de las crisis epilépticas. Entre los exámenes de ingreso, se destaca una RM de cerebro con gliosis y atrofia temporoparietal izquierda, similar a neuroimagen realizada con anterioridad. Posteriormente, la paciente evolucionó con fiebre, razón por la que se realizaron hemocultivos y urocultivos, siendo ambos resultados negativos. Dado el antecedente epidemiológico de hijo con SARS-CoV-2 positivo, se realizó PCR en hisopado nasofaríngeo, la que resultó positiva. Es importante mencionar que esta paciente no presentó síntomas respiratorios ni imagen de tórax compatible con neumonía, lo que llevó a los autores del trabajo a interpretar el estado focal como primera manifestación de la infección por SARS-CoV-2 (21).

Si bien los casos son pocos en la literatura

actual, se debe considerar que esta es una enfermedad emergente; por ende, en un futuro podrían existir más reportes de casos. En el contexto de una enfermedad que puede llegar a tener compromiso multisistémico, se han planteado posibles mecanismos relacionados con la aparición de crisis epilépticas asociadas a COVID-19, incluyendo hipoxia, trastornos metabólicos, falla orgánica múltiple e, incluso, las propias medidas terapéuticas utilizadas (14).

## FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS Y COVID-19

Frente a una crisis epiléptica en pacientes con COVID-19, es importante efectuar el manejo de crisis y la búsqueda de desencadenantes en forma rápida, pues se ha observado que los pacientes críticos pueden evolucionar rápidamente hacia un estado epiléptico, aumentando con esto la morbimortalidad (22). En cuanto al tratamiento, este debiere ser similar al realizado en toda crisis epiléptica.

Se debe considerar el inicio de un fármaco antiepiléptico (FAE), para prevenir la ocurrencia de nuevas crisis. La elección del FAE debe ser individualizada, considerando factores tanto farmacológicos como del propio paciente (entre ellos, edad y comorbilidades) (14, 23). Del mismo modo, en estos pacientes se deben considerar las posibles interacciones farmacológicas, en particular con aquellos medicamentos utilizados como parte del manejo de COVID-19. Para ayudar a enfrentar este tipo de situaciones, la Liga Italiana contra la Epilepsia generó una tabla resumen de las principales interacciones observadas entre estas drogas (24).

Frente a la aparición de crisis epilépticas sintomáticas agudas, éstas no deben permanecer con FAE una vez resuelta la causa de la crisis, a menos que exista una crisis posterior (25). Respecto de la duración de la terapia con FAE, algunos autores recomiendan mantener la terapia por al menos 6 semanas, y luego disminuir la dosis de forma progresiva en 1 a 2 sema-

nas hasta su suspensión (14). Esta propuesta se basa en el periodo transcurrido entre el inicio de los síntomas y una potencial muerte, el que puede variar entre 6 y 41 días (2).

## EPILEPSIA Y COVID-19

La epilepsia corresponde a una condición caracterizada por la predisposición a presentar crisis epilépticas no provocadas de forma recurrente, cuya incidencia estimada es de un 0,7 a un 1,0% de la población (26,27). Si bien el centro de control y prevención de enfermedades (CDC) sugiere que las comorbilidades neurológicas podrían ser un factor de riesgo para COVID-19 (28), formalmente no se ha documentado que la epilepsia sea una condición de riesgo en sí misma. Por otro lado, las experiencias vividas en brotes anteriores de betacoronavirus tampoco indican un mayor riesgo (27).

La pandemia por SARS-CoV-2 ha repercutido en todas las personas, de una forma u otra, sin distinciones. En el caso de quienes padecen epilepsia, muchos se han visto en la necesidad de no asistir a controles médicos, o incluso han debido suspender FAE. Un estudio realizado por Shung-Long Lai et al. durante el brote de SARS del año 2003 describe que, de un total de 227 pacientes con epilepsia, 49 suspendieron sus FAE en el transcurso del brote. Entre aquellos que discontinuaron tratamiento, 28 pacientes presentaron crisis epilépticas, y 2 llegaron a estado epiléptico (29).

Considerando lo anterior, la atención de pacientes mediante telemedicina y la compra de medicamentos *online* han adquirido una gran importancia. Múltiples sociedades y asociaciones han hecho recomendaciones en relación con este tema (30-39).

## CONCLUSIONES

La enfermedad causada por SARs-CoV-2, COVID-19, se presenta principalmente con síntomas respiratorios; sin embargo, existen re-

portes de casos y series en los que se describe compromiso neurológico. Este tipo de manifestaciones han sido registradas en otras cepas de la familia de los betacoronavirus, por lo que la existencia de compromiso neurológico por este nuevo agente no debiere extrañar.

Respecto de las crisis epilépticas por COVID-19, la evidencia actual parece escasa, ya que se reduce a casos clínicos publicados de forma aislada. Esto no significa que no sea posible una relación entre ambas condiciones, pero aún falta mayor investigación referente al tema. Por otro lado, al encontrarnos frente a una enfermedad que puede tener compromiso multisistémico y cursar con alteraciones del medio interno, es fisiopatológicamente posible que se generen crisis epilépticas provocadas.

Dada la complejidad de la situación nacional en la actualidad -y las repercusiones que ésta puede tener en nuestros pacientes con epilepsia-, es imperativo educar respecto la importancia de mantener el tratamiento con FAE, entendiendo las circunstancias que podrían llevar a su eventual suspensión. De igual modo, es primordial acudir a nuevas herramientas como la telemedicina, que nos entregan la posibilidad de efectuar controles a distancia y pueden ayudarnos a mantener un seguimiento adecuado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Eng J Med*. 2020;382:1708-1720.
2. Rothan, Hussin A, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020;109:102-133.
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Eng J Med*. 2020;382:727-733.
4. Tsai LK, Hsieh ST, Chang YC. Neurologi-

- cal manifestations in severe acute respiratory syndrome. *Acta Neurologica Taiwanica*. 2005;14:113-9.
5. Hung ECW, Chim SSC, Chan PKS, Tong YK, Ng EKO, Chiu RWK, Leung CB, et al. Detection of SARS coronavirus RNA in the cerebrospinal fluid of a patient with severe acute respiratory syndrome. *Clinical Chemistry* 2003;49(12):2108-9.
  6. Lau KK, Yu WC, Chu CM, Lau ST, Sheng B, Yuen KY. Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. *Emerg Infect Dis*. 2004 Feb; 10(2): 342-4.
  7. Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev Neurol* 2020;70 (09):311-322.
  8. 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):683-690.
  9. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al., Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients with Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis*. 2020, Mar 26;ciaa330
  10. Sohal S, Mansur M. COVID-19 Presenting with Seizures. *IDCases*, 2020;20: e00782.
  11. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *IJID*. 2020; 94: 55-58.
  12. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology*. 2020 Mar 31;201187
  13. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Eng J Med*. 2020 Apr: NEJMc2009191.
  14. Asadi-Pooya AA. Seizures associated with coronavirus infections. *Seizure*. 2020; 79: 49-52.
  15. Li Y, Li H, Fan R, Wen B, Zhang J, Cao X, et al. Coronavirus Infections in the Central Nervous System and Respiratory Tract Show Distinct Features in Hospitalized Children. *Intervirology*. 2016; 59(3):163-169.
  16. Saad M, Omrani AS, Baig K, Bahloul A, Elzein F, Matin MA, et al. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. *IJID*. 2014;29:301-306
  17. Algahtani H, Subahi A, Shirah B. Neurological Complications of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: A Report of Two Cases and Review of the Literature. *Case reports in neuro med*. 2016
  18. Dominguez SR, Robinson CR, Holmes KV. Detection of four human coronaviruses in respiratory infections in children: a one-year study in Colorado. *J of Med Virology*. 2009;89(9):1597-604.
  19. Carman KB, Calik M, Karal Y, İşıkay S, Koçak O, Ozcelik A, et al. Viral etiological causes of febrile seizures for respiratory pathogens (EFES Study). *Hu vac & immuno*. 2019;15(2):496-502.
  20. Woo PCY, Yuen KY, Lau SKP. Epidemiology of coronavirus-associated respiratory tract infections and the role of rapid diagnostic tests: a prospective study. *Hong Kong Medical j*. 2012;18:22-24.
  21. Vollono C, Rollo E, Romozzi M, Frisullo G, Servidei S, Borghetti A. Status epilepticus as unique clinical feature of COVID-19: A case report. *Seizure*. 2020; 78:109-112.
  22. Chang J, Claassen J. Seizures in the critically ill. *Handbook of clinical neurology*. 2017;141:507-529.
  23. Farrokh S, Tahsili-Fahadan P, Ritzl EK, Lewin III JJ, Mirski MA. Antiepileptic drugs in critically ill patients. *Critical care*. 2018;22(1):153.
  24. [https://www.lice.it/pdf/Antiepileptic\\_drugs\\_interactions\\_in\\_COVID-19.pdf](https://www.lice.it/pdf/Antiepileptic_drugs_interactions_in_COVID-19.pdf). [Acceso a sitio web realizado en mayo de 2020].

25. Bergey, Gregory K. Management of a First Seizure.” *Continuum*. 2016;22(1):38-50.
26. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88(3):296-303.
27. Kuroda N. Epilepsy and COVID-19: Associations and important considerations. *Epilepsy Behav*. 2020 April; 108: 107-122.
28. Zunyou W, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72,314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention.” *JAMA*. 2020; Feb 24 [Ahead of Print].
29. Lai S, Hsu M, Chen S. The impact of SARS on epilepsy: The experience of drug withdrawal in epileptic patients. *Seizure*. 2005; 14(8): 557-61.
30. Liga Chilena contra la epilepsia. Epilepsia y COVID 19, <https://www.ligaepilepsia.cl/noticias/epilepsia-y-covid-19/> [Acceso realizado en mayo de 2020].
31. The Epilepsy Foundation. Concerns about COVID-19 (coronavirus) and epilepsy. <https://www.epilepsy.com/article/2020/3/concerns-about-covid-19-coronavirus-and-epilepsy/> [Acceso realizado en mayo de 2020].
32. The Epilepsy Foundation New England. Coronavirus information for people affected by epilepsy in New England. <https://epilepsynewengland.org/news/coronavirus-information-for-people-affected-by-epilepsy-in-new-england/> [Acceso realizado en mayo de 2020].
33. The Epilepsy society. Epilepsy and the coronavirus (COVID-19) FAQs. <https://www.epilepsysociety.org.uk/epilepsy-and-coronavirus-covid-19-faqs#.XnzOrIj0mUI/> [Acceso realizado en mayo de 2020].
34. The BC Epilepsy Society. Does epilepsy put me at a higher risk of developing COVID-19? <http://bcepilepsy.com/blog/does-epilepsy-put-me-at-a-higher-risk-of-developing-covid19/> [Acceso realizado en mayo de 2020].
35. The BC Epilepsy Society. Can COVID-19 affect my seizures? <http://bcepilepsy.com/blog/can-covid19-affect-my-seizures/> [Acceso realizado en mayo de 2020].
36. CURE (Citizens United for Research in Epilepsy). COVID-19 and epilepsy. <https://www.youtube.com/watch?v=9gMj4n-6Jndc/> [Acceso realizado en mayo de 2020].
37. Epilepsy Scotland. Coronavirus (Covid 19) — what you need to know if you have epilepsy. <https://www.epilepsyscotland.org.uk/coronavirus-covid-19-what-you-need-to-know-if-you-have-epilepsy/> [Acceso realizado en mayo de 2020].
38. First Choice Neurology. Epilepsy and COVID-19 -first choice neurology- Dr. Andrew Lerman. <https://www.youtube.com/watch?v=71XdG8bDYA0/> [Acceso realizado en mayo de 2020].
39. Dravet Syndrome news. Information about COVID-19 for Dravet syndrome patients. <https://dravetsyndromenews.com/information-about-covid-19-for-dravet-syndrome-patients/> [Acceso realizado en mayo de 2020].