



Electroencefalograma y manifestaciones neurológicas en tiempos de COVID-19. ¿Por qué y cómo realizarlo?

Dr. C. Lilia María Morales Chacón ^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-0205-0733>

¹ Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN). La Habana, Cuba

*Autor para la correspondencia: lily@neuro.ciren.cu y lilia.morales@infomed.sld.cu

Palabras clave

electroencefalograma; crisis; SARS-CoV-2; COVID-19; encefalopatías

RESUMEN

Es objetivo de este trabajo revisar las evidencias disponibles sobre el papel del electroencefalograma (EEG) en el contexto de la afectación del sistema nervioso central debida a infección por SARS-CoV-2. Para ello se hizo una revisión exhaustiva de las publicaciones indexadas en la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos de Norteamérica (Pubmed/Medline). Al abordar las complicaciones neurológicas de la infección por SARS-CoV-2 se enfatiza en los reportes de crisis epilépticas, estado epiléptico no convulsivo, crisis sintomáticas agudas y encefalopatías. Se detallan los hallazgos del EEG reportados en la literatura y se presentan recomendaciones para el registro e interpretación del EEG en pacientes en investigación por COVID-19, en régimen ambulatorio y en hospitalización, puntualizando en las unidades de cuidados intensivos. Se concluye que el EEG aporta información relevante en la evaluación de las manifestaciones neurológicas en pacientes en investigación por COVID-19. La realización de las diferentes modalidades de estudios de EEG requiere la valoración del riesgo versus beneficio, y demanda el cumplimiento de los protocolos de bioseguridad.

Electroencephalogram and neurological manifestations in times of COVID-19. Why and how to do it?

ABSTRACT

The objective of this study is to review the available evidence on the role of Electroencephalogram (EEG) in the context of the impact of infection by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) on the central nervous system. The study was based on an exhaustive review of the publications indexed in the National Library of Medicine of the United States of America (Pubmed/Medline). In addressing the neurological complications of SARS-CoV-2 infection, emphasis is placed on reports of epileptic seizures, non-seizure epileptic states,

Keywords

electroencephalogram; seizures; SARS-CoV-2; COVID-19; encephalopathy



acute symptomatic seizures, and encephalopathies. The EEG findings reported in the literature are detailed. Recommendations for the EEG recording and interpretation are also presented concerning patients under investigation for coronavirus disease 2019 (COVID-19), in both outpatient and hospitalization statuses, emphasizing the Care Intensive Units. It is concluded that EEG provides relevant information for the evaluation of neurological manifestations in patients under investigation for COVID-19. Carrying out the different types of EEG studies requires the assessment of risk versus benefit, and demands compliance with biosafety protocols.

INTRODUCCIÓN

A las epidemias anteriores de coronavirus como el síndrome respiratorio agudo severo (SRAS) en el 2002 y el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) en 2012, se suma la actual pandemia COVID-19 (enfermedad por coronavirus 2019, por sus siglas en inglés), ocasionada por el virus SARS-CoV-2.⁽¹⁾

Según datos estadísticos reportados a más de 5 meses del inicio de la pandemia existen más de 4 millones de casos confirmados de COVID-19 y más 303 295 muertes en 185 países de todo el mundo, con una letalidad estimada de 6,82. Existe una compleja situación en el continente de las América con casi 2 millones de personas contagiadas, 120 406 fallecidos, lo que representa una letalidad de 6,03. En Cuba, a poco más de dos meses del primer paciente confirmado se acumulan 1872 de casos diagnosticados a partir de 81 917 muestras estudiadas. Se precisa una tasa de incidencia de 16,6 por 100 000 habitantes, 1495 casos recuperados, y una letalidad de 4,1 (comunicación del Ministerio de Salud de Cuba).

Los coronavirus son virus que tienen como blanco principal el sistema respiratorio humano, pero dadas sus capacidades neurotrópicas y neuroinvasoras puede extenderse desde el tracto respiratorio al sistema nervioso. La enfermedad COVID-19 afecta a personas de todas las edades, y en casos graves, puede causar disnea, hipoxia, síndrome de dificultad respiratoria aguda y *shock* séptico.⁽²⁾ Se ha propuesto que la invasión al sistema nervioso central, al sistema nervioso periférico y al músculo es responsable de algunos síntomas o síndromes neurológicos,^(3, 4) siendo la lesión musculoesquelética (19,3 %), la alteración de la consciencia (14,8 %) y la enfermedad cerebrovascular aguda (5,7 %) los más frecuentes. Se postula que después de la infección nasal el SARS-CoV-2 ingresa al sistema nervioso central (SNC) a través del bulbo olfatorio, y causa inflamación y desmielinización, todo lo cual se ha asociado con manifestaciones neurológicas, entre otras, crisis sintomáticas agudas, cambios en el estado mental, encefalitis y eventualmente crisis epilépticas.⁽⁵⁾

Actualmente no están dilucidados los factores que hacen que algunos pacientes con COVID-19 sean susceptibles a la

transmisión viral al sistema nervioso central (SNC) y en qué medida los medios diagnósticos, específicamente el electroencefalograma (EEG), podrían contribuir en el manejo clínico de las manifestaciones neurológicas. Es objetivo de este trabajo revisar las evidencias disponibles sobre el papel del EEG en el contexto de la afectación del SNC debida a infección por el SARS-CoV-2.

MÉTODOS

Con el propósito de abordar el objetivo de este trabajo se realiza una revisión exhaustiva tomando como fuente de información la base de datos Medline/PubMed sin límite de tiempo. La búsqueda se realizó utilizando palabras clave incluidas en el Descriptor de Ciencias de la Salud (DeCS).

Se seleccionaron artículos originales y de revisión y, en el período enero-mayo 2020, se encontraron nueve artículos que abordaban específicamente el EEG en el contexto de la pandemia COVID-19 y otros 23 que relacionaban las crisis epilépticas, las epilepsias y la COVID-19.

DESARROLLO

Manifestaciones neurológicas de la COVID-19

La mayoría de los estudios realizados han investigado las manifestaciones clínicas generales de COVID-19, y en ese escenario se han reportado síntomas y signos neurológicos. Si bien los informes iniciales de la enfermedad de COVID-19 destacaron el deterioro respiratorio, la insuficiencia orgánica multisistémica e incluso la muerte, particularmente en poblaciones vulnerables, un número creciente de publicaciones documentan complicaciones neurológicas.⁽⁶⁻⁹⁾

Según una revisión sistemática reciente, la cuarta parte de los pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmado de COVID-19 presentan alguna manifestación clínica de afectación del SNC. Este estudio concluyó que resulta altamente probable que algunos de estos pacientes, particularmente aquellos que padecen una enfermedad grave, tengan afectaciones del SNC, aun cuando se reconoce que la evidencia sobre la participación del SNC es escasa y de baja calidad.⁽¹⁰⁾

Un estudio realizado en China en 214 pacientes con COVID-19 indicó que los pacientes con afectaciones graves eran más propensos a tener afectación neurológica (45,5 % en individuos COVID-19 severos *versus* 30,2 % en individuos con COVID-19 menos graves), incluyendo enfermedades cerebrovasculares agudas (5,7 % *vs.* 0,8 %), alteración de la consciencia (14,8 *vs.* 2,4%) y lesión del músculo esquelético (19,3 *vs.* 4,8 %). Otras manifestaciones incluyeron epilepsia (0,5 %), trastornos del sistema nervioso periférico y lesión muscular.⁽⁶⁾

En una investigación retrospectiva que incluyó un total de 274 pacientes, fallecidos (n = 113) y recuperados (n = 161), los trastornos de la consciencia al ingreso fueron mucho más frecuentes entre los fallecidos (22 %) que en los pacientes recuperados (1 %) y se observó encefalopatía hipóxica en el 20 % de los fallecidos.⁽¹¹⁾ La encefalopatía es una manifestación neurológica reconocida entre los pacientes con COVID-19, atribuible a trastornos metabólicos, alteraciones cardiorrespiratorias, la infección viral en curso, la tormenta de citoquinas, o incluso a la coagulopatía que puede estar presente en la fase aguda de la enfermedad.⁽¹²⁾ Sin embargo, no está claro cuándo ocurre la transmisión directa del virus al SNC y si el neurotropismo regional asociado también puede contribuir a la encefalopatía o a otras manifestaciones neurológicas del SNC.

La mayoría de los coronavirus comparten estructuras virales y vías de infecciones similares, por lo tanto, los mecanismos fisiopatológicos encontrados previamente para otros coronavirus también pueden ser extrapolables para el SARS-CoV2. Un creciente cuerpo de evidencia muestra la neuroinvasión y el neurotropismo como características comunes de los coronavirus humanos.

De esta forma, existe la probabilidad de observar manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19 si son buscadas con la intencionalidad y meticulosidad pertinentes.

Alteración de consciencia, crisis epilépticas, crisis sintomáticas agudas y encefalopatías agudas en la infección por SARS-COV-2

La información disponible sobre personas con epilepsia durante la actual pandemia es aún muy limitada. Recientemente se reporta un estado epiléptico no lesional en un paciente con COVID-19. Los autores declaran que se trata del primer caso de crisis epilépticas asociadas con la enfermedad por coronavirus 2019 sin meningitis o encefalitis subyacente. El paciente presentó episodios breves de alteración de la consciencia asociado a confusión y trastornos del comportamiento. Se precisaron crisis epilépticas y ulteriormente se llegó al diagnóstico de estado epiléptico no convulsivo.⁽¹³⁾

Previamente Moriguchi y colaboradores habían reportado el primer caso de meningitis/encefalitis asociado con el SARS-CoV-2: este paciente presentó crisis generalizadas que duraron aproximadamente 1 min. La resonancia magnética cerebral mostró hiperintensidad a lo largo de la pared del ventrículo lateral derecho y en el lóbulo temporal mesial derecho y el hipocampo, lo que sugirió el diagnóstico de meningitis por SARS-CoV-2.⁽¹⁴⁾

Estas observaciones no solo amplían el espectro clínico de las manifestaciones neurológicas asociadas con la enfermedad, sino que también sugiere que el EEG debe realizarse en todo paciente infectado con SARS-CoV-2 que presente alteración de la consciencia.

Por otro lado, una ventana abierta a las crisis epilépticas en el contexto de las infecciones por SARS-CoV-2 se ofreció en el reporte de Mao y otros donde se planteó el diagnóstico de epilepsia en un paciente de Wuhan con COVID-19. Sin embargo, como la información disponible era limitada, no se pudo definir si existían antecedentes de epilepsia o si el paciente presentaba una crisis sintomática aguda (entendida como aquella crisis convulsiva que acontece cuando existe algún daño cerebral agudo).⁽⁶⁾

Son múltiples los trastornos neurológicos y sistémicos considerados desencadenantes potenciales de crisis sintomáticas agudas.⁽¹⁵⁾ La enfermedad cerebrovascular, las infecciones del SNC, así como las alteraciones de la homeostasis pueden provocar estas crisis. El riesgo de desarrollar crisis sintomáticas agudas después de un accidente cerebrovascular varía del 3,1 al 33 %.⁽¹⁶⁾ Se han reportado pacientes con COVID-19 con diagnóstico de enfermedad cerebrovascular aguda sin crisis epilépticas.⁽⁶⁾

Las infecciones del SNC también pueden dar lugar a crisis epilépticas. Aunque es limitada la evidencia de la presencia del SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo (LCR), se ha informado la coaparición de meningitis tuberculosa sin observarse estado de mal epiléptico ni crisis epilépticas.⁽¹⁷⁾ Por otro lado, en los primeros brotes de otros coronavirus, en un paciente con prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) positiva para el SARS-CoV-2 en LCR, se documentó una crisis epiléptica de inicio generalizado, lo que podría haber sido una coincidencia.⁽¹⁸⁾

Las alteraciones electrolíticas como se observan en la COVID-19 también se consideran causas potenciales de crisis sintomáticas agudas.⁽¹⁹⁾ La gravedad y la velocidad de aparición de estas alteraciones pueden incidir en el inicio de las crisis, por lo que estos parámetros deben monitorearse cuidadosamente. De igual forma, el síndrome de tormenta de citoquinas que ocurre tras una infección severa puede causar la producción de citoquinas inflamatorias sistémicamente. La tormenta de cito-

quinas puede ser consecuencia de una infección, una afección autoinmunitaria u otra causa. A veces también ocurre después del tratamiento con algunos tipos de inmunoterapias, y puede conducir a encefalopatías tóxicas agudas.

Aunque la sepsis es una causa común de encefalopatía en medicina de cuidados intensivos,⁽²⁰⁾ la hipoxia aparece con mucha más frecuencia que la sepsis en la COVID-19. Se ha constatado además una alta tasa de *shock* séptico en la población con esta enfermedad.⁽¹⁹⁾

Resulta entonces de importancia el rápido abordaje de estos factores de riesgo para minimizar el riesgo de desarrollar crisis epilépticas. Sin embargo, un estudio retrospectivo multicéntrico realizado en 42 hospitales de provincia de Hubei, epicentro de la epidemia en China, sugirió que existe un riesgo mínimo de desarrollar crisis epilépticas durante la fase aguda de la COVID-19, aun cuando una proporción significativa de enfermos graves presentan factores de riesgo que pueden aumentar la propensión a experimentarlas.⁽⁷⁾

Se deben realizar estudios prospectivos a largo plazo para determinar si las personas que han sufrido COVID-19 tienen un mayor riesgo de desarrollar crisis epilépticas en los meses o años posteriores como consecuencia de la enfermedad.

Resulta relevante significar que en pacientes con manifestaciones severas de la COVID-19 se ha documentado deterioro del estado mental.^(1,6) Ciertamente es que cuando se presenta un cambio en el estado mental en un paciente en estado crítico se debe descartar que el estado epiléptico no convulsivo (NCSE, siglas del inglés) no forme parte del escenario clínico, dado que el NCSE frecuentemente resulta subdiagnosticado en pacientes en estado crítico con otros problemas serios concomitantes. Resulta así obligado realizar un monitoreo continuo con electroencefalograma (EEG) en todo paciente en estado crítico que experimente un cambio en el estado mental, con el fin de hacer un diagnóstico oportuno de NCSE.

Recientemente se documentó estado epiléptico (EE) *de novo* en dos pacientes femeninas afroamericanas. El EE marcó el inicio de la COVID-19 en una de las pacientes que se encontraba asintomática. La naturaleza subclínica de COVID-19 es cada vez más reconocida y subraya la importancia de las pruebas masivas en los pacientes ingresados. La segunda paciente tenía neumonía COVID-19 y un estado mental fluctuante que llevó a la sospecha de EE subclínico, se diagnosticó un estado epiléptico refractario de nueva aparición (NORSE, siglas del inglés). Esta presentación clínica se reserva para pacientes sin antecedentes de epilepsia, sin causa estructural o metabólica definida de EE y con fallo en una medicación de primera línea y una de segunda línea. Esta paciente con mayor edad y mayor número de comorbilidades falleció.⁽²¹⁾

En otro orden de cosas, en este momento hay poca o ninguna evidencia de que las personas con epilepsia tengan un mayor riesgo de infección por COVID-19. En tanto, un desafío importante para las personas con epilepsia en medio de esta pandemia es la no adherencia a la medicación anticrisis prescrita, tal como se observó durante el SARS endémico en 2003.⁽²²⁾ Esto plantea la necesidad de garantizar la disponibilidad y estabilidad en el suministro de medicamentos y abogar por el autocontrol de los pacientes. Las consultas en línea y las redes de telemedicina constituyen estrategias plausibles en este escenario.

En todo este complejo escenario donde existe un interés creciente en las complicaciones neurológicas de la actual pandemia de COVID-19, la evaluación electroencefalográfica podría aportar información relevante.

Registro e interpretación del electroencefalograma en tiempos de COVID-19

El EEG es una herramienta segura y eficiente para la evaluación de la función cerebral, incluso en el contexto de la COVID-19. Sin embargo, no se justifica la exposición del personal técnico y médico si la realización del EEG no modifica significativamente el diagnóstico o cambia el manejo en el paciente.

Tómense en cuenta las investigaciones que se realizan en los departamentos de neurofisiología clínica, en otros departamentos y en unidades de cuidados intensivos (UCI), y requieren un contacto cercano con los pacientes, con una duración de media a una hora. Por lo tanto, el riesgo de infección es alto, todavía más si se realizan investigaciones en la UCI, por lo que se deben seguir las reglas orientadas para el personal de atención médica en estas unidades.

Estudios de neurofisiología a pacientes ambulatorios en laboratorios y hospitales durante la pandemia de COVID-19

La Task Force de la Comisión Latinoamericana de la Federación Internacional de Neurofisiología Clínica (CLA-IFCN) publicó una guía para la realización de estudios de neurofisiología clínica durante la pandemia de COVID-19 donde se reconoce que los escenarios médicos donde se plantea la realización de estudios de neurofisiología clínica (NFC) son múltiples y dependen del tipo de hospital (general o neurológico especializado, pediátrico o adulto o mixto, etcétera).⁽²³⁾ En esta guía se recomienda evaluar cuidadosamente cada caso para decidir cuáles, cuándo y por qué las pruebas de NFC son urgentes o electivas, y por lo tanto puedan ser reprogramadas.

Se incluyen electroencefalogramas (EEG), video-EEG, polisomnografías, uso de dispositivos de presión positiva

continua de las vías respiratorias, potenciales evocados, ultrasonido neuromuscular, electromiografías, estudios de neuroconducción y otros exámenes de NFC cuando sea posible. En el caso de una urgencia médica que amerite la realización de un estudio, se deberá sopesar el riesgo-beneficio de la realización de un estudio ambulatorio.⁽²³⁾

Se prefiere la realización en régimen de hospitalización en pacientes con condición médica de urgencia, con el precepto de que el resultado del examen impacte en la toma de decisiones en el tratamiento, por ejemplo, estado epiléptico no convulsivo en niños o adultos.⁽²⁴⁾ Cuando se realice un estudio en un paciente ambulatorio deberán seguirse los lineamientos para la protección del personal de salud y la prevención de la transmisión mediante los protocolos de limpieza de las instalaciones, los equipos y los gastables tecnológicos.

La realización de estudios en el domicilio del paciente debe estar apegada a las recomendaciones de la OMS para el cuidado de pacientes con presunta COVID-19 o los casos confirmados.

Un aspecto importante resulta el proceso de evaluación del riesgo de COVID-19 en los departamentos de neurofisiología clínica, donde los pacientes pueden ser clasificados como *riesgo 1* (mínimo) a *riesgo 4* (máximo). Según el riesgo, el personal del servicio de neurofisiología deberá tomar las provisiones necesarias en concordancia con las normas institucionales y gubernamentales.⁽²⁵⁾

Estudios de neurofisiología clínica a pacientes hospitalizados

El médico que realiza o interpreta los estudios debe revisar las solicitudes de estudios de NFC para valorar el riesgo beneficio, y el tiempo apropiado para la realización de los estudios en pacientes con COVID-19, sospecha de COVID-19 o pacientes sin infección por SARS-CoV-2. Se debe tener un plan de conducción del personal y los pacientes considerando diferentes momentos: a) antes de la llegada del paciente, b) al llegar el paciente a la clínica o departamento o acudir al área intrahospitalaria, c) durante su visita en el departamento o durante la ejecución del examen en la cama del paciente, d) al retirarse el paciente del área de urgencias o retorno del personal de salud fuera del área de atención de COVID-19.

En el caso de los estudios de EEG existen particularidades que se deben considerar:

- Los estudios de EEG de superficie (con video-EEG o sin él) deben tener una duración de 20 min, siguiendo el protocolo de protección y prevención de infecciones.
- El registro debe realizarse por un técnico con experiencia.
- El médico debe revisar el registro (remotamente si es posible) antes de que el técnico desconecte el equipo y

los electrodos para evitar su recolocación en caso de que se requiera un EEG con video-EEG o sin él. En caso de que se considere pertinente se puede iniciar el monitoreo de EEG e interpretarlo remotamente.

- Se debe minimizar el número de personas que realiza el estudio y debería ser el mismo personal el que realice la conexión y retiro del equipo en caso de estudios de EEG de rutina.
- Se deberán cancelar todas las admisiones electivas para monitoreo de EEG hospitalizado. Las alternativas para el diagnóstico pudieran ser en caso de que sean viables por políticas de salud pública videos caseros con dispositivos electrónicos o el EEG ambulatorio. En el caso de acudir el personal al domicilio del paciente, deberá seguir las recomendaciones de prevención de infección en hogares que indica la OMS.
- En el caso de monitoreo de EEG/unidad de video-EEG (UVEEG) se deben limitar los ingresos y optimizar la disponibilidad de camas para pacientes potenciales con COVID-19.
- Para los pacientes que se presentan al servicio de emergencia con eventos frecuentes debe considerarse la admisión para el monitoreo no electivo de video-EEG para obtener un diagnóstico rápido y evitar visitas posteriores, siempre sopesando el riesgo contra el beneficio. Es importante evitar maniobras de involucren manejo de la vía aérea, como la hiperventilación del paciente.
- Se deben cumplir además las medidas de protección del personal de salud, para lo cual se identifican protocolos de protección para el técnico y el médico neurofisiólogo. Igualmente se deben cumplir las medidas de higiene de las áreas de trabajo, equipo médico e insumos, cumpliendo los protocolos de desinfección de las máquinas de neurodiagnóstico.

Estudios de EEG en pacientes con COVID-19 en las unidades de cuidados intensivos

Se ha publicado un grupo de recomendaciones para el registro de EEG en pacientes con COVID-19 ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI).^(23,26)

- Utilizar de preferencia electrodos de aguja subdérmicos desechables en pacientes con COVID-19 en estado de coma.
- Realizar montajes completos de acuerdo con el sistema internacional 10-20 de colocación de los electrodos, y se deben emplear derivaciones de electrocardiograma. Resulta esencial colocar tres electrodos temporales sobre

cada hemisferio para la evaluación del lóbulo temporal y la parte inferior del lóbulo frontal.⁽²⁷⁾ La utilización de montajes reducidos puede dificultar la identificación de artefactos y el reconocimiento de descargas lateralizadas periódicas lateralizadas (DLP) del lóbulo temporal o la parte inferior del lóbulo frontal. En casos con presunta encefalitis, asumiendo la participación de los nervios olfatorios, el sitio de predilección de las DLP son los lóbulos temporales, tal como se observa en la infección por el virus del herpes simple.

- Observar si el paciente se encuentra en decúbito prono. El tecnólogo de EEG debe observar la posición de la cabeza y el cuerpo del paciente, la relajación de los músculos de la cabeza y el cuello, así como las posibles fuentes de artefactos por dispositivos médicos. La posición de decúbito prono puede ofrecer dificultades para reconocer los artefactos observados comúnmente en los electrodos occipitales cuando el paciente se encuentra en decúbito supino, por el contacto con la cama/almohada; en tanto, en decúbito prono los artefactos se pueden registrar en los electrodos frontopolares que están en contacto con la cama.
- Evaluar la reactividad del EEG a estímulos auditivos y nociceptivos. En pacientes en coma, la ausencia de reactividad EEG generalmente se asocia con mal pronóstico,⁽²⁸⁾ y esto probablemente también se aplica a pacientes con COVID-19 en estado de coma, especialmente si no están sedados profundamente. En casos de estados de confusión *versus* deterioro aislado de la vigilia, la reactividad puede ayudar a diferenciar las encefalopatías metabólicas, tóxicas, respiratorias del estado epiléptico no convulsivo. En pacientes no comatosos, la hiperventilación no es útil y no debe realizarse, ya que puede conducir a una vasoconstricción cerebral que puede ser un desafío potencial para la perfusión cerebral.
- Se recomienda la grabación simultánea de video. Esta no es una recomendación específica para pacientes con COVID-19, pero la grabación de video en esta situación puede ayudar a visualizar la posición del cuerpo (decúbito supino *versus* prono) y la posición de la cabeza (versión a la derecha o a la izquierda). La grabación simultánea de video-EEG permite correlaciones clínicas y puede ayudar a identificar algunos artefactos.^(29,30)

Recomendaciones para la interpretación del EEG en UCI en pacientes con COVID-19:⁽²⁶⁾

- Se debe disponer de información clínica, signos vitales, medicamentos utilizados, resultados de las

neuroimágenes y de los análisis metabólicos en sangre. En pacientes con COVID-19, las pruebas de gases en sangre arterial y los eventos cardíacos de bajo flujo o sin flujo son importantes. La edad de los pacientes y el historial médico también contribuyen en la interpretación del EEG. Por ejemplo, la vulnerabilidad a las encefalopatías metabólicas aumenta con la edad y la enfermedad cortical o subcortical. En la enfermedad de Alzheimer avanzada se producen ocasionalmente complejos periódicos, pero sin predominio anterior.

- Se debe utilizar la recomendación de la Sociedad Americana de Neurofisiología Clínica (ACNS) para la puntuación del EEG en la UCI; estas han sido validadas y permiten una fácil generalización de los hallazgos del EEG.
- Los electroencefalografistas deben tener un conocimiento sólido de los patrones de EEG observados en las UCI, por ejemplo, anóxico (síndrome de paro cardíaco), tóxico, metabólico, sepsis y encefalopatías hipercapnicas o hipóxicas.⁽³¹⁾ Las etiologías pueden ser mixtas; las ondas agudas trifásicas no son específicas de los trastornos metabólicos y pueden observarse en la insuficiencia respiratoria, especialmente en caso de infección del tracto respiratorio. En ocasiones los EEG de pacientes con encefalopatía metabólica o tóxica son sorprendentes, y el estado epiléptico no convulsivo puede ser parte del diagnóstico diferencial.
- Se ha reportado que la incidencia acumulada de paro cardíaco fuera del hospital se ha asociado con la incidencia acumulada de COVID-19. Los patrones de EEG en las encefalopatías anóxico-isquémicas son bien conocidos: desde descargas periódicas generalizadas hasta patrón de descarga supresión, y el pronóstico en algunos pacientes representa un desafío.⁽²⁸⁾

Dado que los hallazgos de EEG en la COVID-19 recién comienzan reportarse, se deben evitar generalizaciones o “tipificar” cualquiera de estos patrones. Estas recomendaciones pueden ayudar al tecnólogo de EEG y al neurofisiólogo clínico en el uso de EEG en medio de esta catástrofe mundial.

Una de las experiencias publicadas testimonia de hospitales donde el laboratorio de EEG ha permanecido abierto durante toda la pandemia de COVID-19, y los técnicos y médicos neurofisiólogos no se han infectado siguiendo determinadas prácticas clínicas. El monitoreo continuo de larga duración (EEG) en UCI se reemplazó por el EEG de emergencia portátil de 25 min. Se colocaron electrodos reutilizables o desechables según el sistema internacional 10-20, y con este protocolo se realizaron 20 estudios en pacientes ingresados con COVID-19. La indicación clínica más común para la solicitud

del EEG fue la alteración del estado mental y el hallazgo predominantemente fue el registro de actividad theta y delta difusa.⁽³²⁾

Otra experiencia de la realización de estudios neurodiagnósticos en pacientes con COVID-19 deriva de instituciones que realizaron adaptaciones y modificaciones a los procedimientos y protocolos estandarizados de EEG. En este reporte se compara el protocolo EEG estándar con el protocolo COVID-19 modificado, y se revela una disminución significativa en el tiempo de exposición del tecnólogo (99 min *versus* 51 min), lo que teóricamente reduciría la posibilidad de transmisión del virus al personal técnico. En este estudio se reconoce además que la elección del número y tipo de electrodos a utilizar es un proceso en evolución, y que es loable la colocación de electrodos adicionales según la hipótesis clínica planteada.⁽³³⁾

Principales hallazgos electroencefalográficos reportados en pacientes con COVID-19

Aun cuando existen preguntas y desafíos crecientes con respecto a las complicaciones neurológicas en pacientes con COVID-19, son pocas las publicaciones que abordan los hallazgos del EEG en estos pacientes.^(12, 14, 34) La primera de ellas documentó un caso de encefalopatía COVID-19 donde se observaron descargas epileptiformes (DE) temporales izquierdas ipsilaterales a una encefalomalacia antigua.⁽³⁴⁾ En tanto Helms y colaboradores mostraron enlentecimiento de la actividad de base del EEG sin DE en 8 pacientes con encefalopatía por COVID-19.⁽¹²⁾

Un estudio reciente de Galanopoulou y colaboradores incluyó 28 pacientes bajo investigación por COVID-19. La causa más frecuente que suscitó la realización de estudios de EEG entre los pacientes COVID-19 positivos *vs.* COVID-19 negativos fueron la encefalopatía de inicio (68,3 % *vs.* 33,3 %) y la sospecha de crisis epilépticas en pacientes con COVID-19 (63,6 % *vs.* 33,3 %). Se observaron descargas epileptiformes en el 40,9 % de los casos, predominantemente en forma de ondas lentas angulares de localización frontal. Si bien estos grafoelementos no siempre son epileptógenicos, la prevalencia relativamente alta de eventos clínicos similares a crisis epilépticas o EEG epileptiformes, específicamente en la cohorte de pacientes positivos a COVID-19, puede sugerir un papel patogénico del SARS-CoV-2 en el desencadenamiento de estos eventos potencialmente epileptiformes.⁽³⁵⁾

El patrón de DE tipo ondas lentas angulares frontales, simétricas bilaterales o asimétricas, observado en este estudio, plantea la existencia de una zona o disfunción epileptogénica frontal, atribuible al ingreso del virus al cerebro a través de la mucosa nasofaríngea o por los nervios olfatorios. Este estudio postula que las ondas lentas angulares frontal-

es podrían constituir un potencial biomarcador electroencefalográfico de encefalopatía aguda por COVID-19, que anuncia la aparición de una disfunción epiléptica.⁽³⁵⁾

En la investigación de Galanopoulou, las DE no se correlacionaron con la presencia de insuficiencia renal, disfunción hepática, uso de sedantes y medicamentos anticrisis. La presencia de DE fue similar en los pacientes con o sin disfunción renal o hepática. La mayoría de los pacientes COVID-19 positivos tenían anomalías en los marcadores inflamatorios periféricos o signos de coagulopatía y, por lo tanto, no se pudo excluir que estos hayan jugado un papel fundamental en la activación del EEG. En esa cohorte no se observaron crisis electrográficas, posiblemente porque los pacientes ya habían comenzado con medicamentos anticrisis antes del estudio.⁽³⁵⁾

Se sabe que las infecciones virales del SNC, así como la activación de las vías neuroinflamatorias, reducen el umbral para la ocurrencia de crisis epilépticas y facilitan potencialmente la epileptogénesis en ciertos individuos.⁽³⁶⁻³⁸⁾ Se han notificado crisis epilépticas también en otras encefalitis virales con prevalencia variable según el virus. Por ejemplo en las infecciones por MERS se han reportado casos de estado epiléptico no convulsivo o crisis epilépticas,⁽³⁹⁾ alteraciones del estado mental relacionado con la infección por influenza A subtipo H1N1,⁽⁴⁰⁾ así como encefalitis por influenza A subtipo H3N2.⁽⁴¹⁾

Los hallazgos del EEG observados en las infecciones virales del SNC han sido predominantemente enlentecimiento de la actividad de base y actividad epileptiforme poco discernible o con localización variable, similares a lo encontrado en pocos pacientes con COVID-19 y crisis epilépticas que presentaron hallazgos en líquido cefalorraquídeo (LCR).^(14, 42, 43) Por otro lado, las anomalías metabólicas y electrolíticas y los procesos hipóxicos, inflamatorios o infecciosos en curso también pueden contribuir a las alteraciones en la actividad de base del EEG.

En el reporte del primer caso de crisis epilépticas asociadas con la COVID-19, no relacionado con meningitis o encefalitis subyacente, el electroencefalograma (EEG) de 49 min, realizado cuando el paciente estaba despierto pero confuso, mostró actividad de base fluctuante con conservación de las respuestas a órdenes simples. Se registraron dos descargas prolongadas de actividad delta rítmica global con actividad tipo puntas sobreimpuestas de localización predominantemente frontal. Este patrón estuvo enlazado temporalmente con la alteración de consciencia, lo cual fue sugestivo de crisis epilépticas. La primera crisis duró 6 min y estuvo sucedida de actividad interictal moderada de localización frontal, y la segunda duró como mínimo 5 min, lo que llevó al diagnóstico de estado epiléptico no convulsivo. El monitoreo de EEG de

larga duración después de instaurada la terapéutica con levetiracetan (1,5 g/día) y clobazam (30 mg/día) fue normal. La paciente continuó clínicamente estable y fue dada de alta de la unidad de cuidados intensivos (UCI).⁽¹³⁾

Todo lo explicitado sugiere la importancia de investigar a los pacientes con alteración de consciencia, crisis y encefalopatía por COVID-19 con estudios de EEG, siempre y cuando el balance riesgo-beneficio sea adecuado, minimizando la exposición del personal de atención médica. En este escenario es importante el desarrollo de protocolos de protección para el personal, medidas de desinfección y áreas de trabajo, equipos y gastables tecnológicos, así como el establecimiento de normas para el registro e interpretación de los medios diagnósticos.

Conclusiones

El EEG aporta información relevante en la evaluación de pacientes en investigación por COVID-19 que presentan alteración de consciencia, crisis epilépticas o encefalopatía. Aun cuando hasta la fecha no es posible describir patrones electroencefalográficos típicos, las ondas lentas angulares frontales se postulan como un biomarcador posible de encefalopatía aguda por COVID-19. La realización de las diferentes modalidades de estudios de EEG requiere la valoración del riesgo *versus* beneficio, y demanda el cumplimiento de protocolos de protección para el personal de salud, así como de las medidas de higiene y desinfección del equipamiento médico, gastables tecnológicos y áreas de trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chen J, Qi T, Liu L, Ling Y, Qian Z, Li T, et al. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *J Infect* 2020 May;80(5):e1-e6.
2. Deng Z, Hu Y, Yang P, Zheng P, Peng W, Ren B, et al. Diagnosis and treatment of an acute severe pneumonia patient with COVID-19: Case report. *J Med Virol* 2020 Mar 30;10.
3. Bai K, Liu W, Liu C, Fu Y, Hu J, Qin Y, et al. Clinical Analysis of 25 Novel Coronavirus Infections in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2020 May 12;10.
4. Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *J Clin Neurosci* 2020 May 6;(20):10.
5. Bohmwald K, Galvez NMS, Rios M, Kalergis AM. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. *Front Cell Neurosci* 2018 Oct 26;12:386. doi: 10.3389/fncel.2018.00386. eCollection;2018.:386.
6. 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 Apr 10;e201127.
7. Lu L, Xiong W, Liu D, Liu J, Yang D, Li N, et al. New onset acute symptomatic seizure and risk factors in coronavirus disease 2019: A retrospective multicenter study. *Epilepsia* 2020 Apr 18;10.
8. Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological Manifestations of COVID-19: A review. *Acta Neurol Scand* 2020 May 15;10.
9. Asadi-Pooya AA. Seizures associated with coronavirus infections. *Seizure* 2020 May 11;79:49-52.
10. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci* 2020 Apr 11;413:116832.
11. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020 Mar 26;368:m1091.
12. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020 Apr 15;NEJMc2008597.
13. Balloy G, MahÃ© PJ, Leclair-Visonneau L, PÃ©on Y, Derkinderen P, Magot A, et al. Non-lesional status epilepticus in a patient with coronavirus disease 2019. *Clin Neurophysiol* 2020 May 13;10.
14. 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. *Int J Infect Dis* 2020 May;94:55-58.
15. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010 Apr;51(4):671-5.
16. Leung T, Leung H, Soo YO, Mok VC, Wong KS. The prognosis of acute symptomatic seizures after ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017 Jan;88(1):86-94.
17. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med* 2020 May 12;e202033.
18. 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.
19. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020 Mar 28;395(10229):1054-62.
20. Davies NW, Sharief MK, Howard RS. Infection-associated encephalopathies: their investigation, diagnosis, and treatment. *J Neurol* 2006 Jul;253(7):833-45.
21. Somani S, Pati S, Gaston T, Chitlangia A, Agnihotri S. De Novo Status Epilepticus in patients with COVID-19. *Ann Clin Transl Neurol* 2020 May 14;10.
22. Lai SL, Hsu MT, Chen SS. The impact of SARS on epilepsy: the experience of drug withdrawal in epileptic patients. *Seizure* 2005 Dec;14(8):557-61.
23. San-Juan D, JimÃ©nez CR, Camilli CX, de la Cruz Reyes LA, Galindo EGA, Burbano GER, et al. Guidance for clinical neurophysiology examination throughout the COVID-19 pandemic. Latin American chapter of the IFCN task force - COVID-19. *Clin Neurophysiol* 2020 May 1;131(7):1589-98.
24. Fogang Y, Legros B, Depondt C, Mavroudakos N, Gaspard N. Yield of repeated intermittent EEG for seizure detection in critically ill adults. *Neurophysiol Clin* 2017 Feb;47(1):5-12.
25. Lian J, Jin X, Hao S, Jia H, Cai H, Zhang X, et al. Epidemiological, clinical, and virological characteristics of 465 hospitalized cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from Zhejiang province in China. *Influenza Other Respir Viruses* 2020 May 12;10.

26. Gelisse P, Rossetti AO, Genton P, Crespel A, Kaplan PW. How to carry out and interpret EEG recordings in COVID-19 patients in ICU? *Clin Neurophysiol* 2020 May 13;10.
27. Morales Chacon L, Zaldivar M. Utilizacion de electrodos cigomaticos en la evaluacion de pacientes epilepticos. Presentacion de una metodologia para el registro y evaluacion del EEG digital. *Revista de Neurologia* 1999 Feb 1;28:224-7.
28. Rossetti AO. Clinical neurophysiology for neurological prognostication of comatose patients after cardiac arrest. *Clin Neurophysiol Pract* 2017 Mar;2:76-80. doi: 10.1016/j.cnp.2017.03.001. eCollection;2017.:76-80.
29. Lilia Morales Chacon. Epilepsia farmacorresistente. Su tratamiento en Cuba. En: Morales Chacón LM, ed. *Epilepsias farmacorresistente: su tratamiento en Cuba*. La Habana: Ciencias Médicas; 2017.
30. Morales-Chacon LM, Bosch-Bayard J, Bender-del Busto JE, Garcia-Maeso I, Galan-Garcia L. [Video-EEG evaluation complemented by spectral and EEG source analysis in patients with medication-resistant medial temporal lobe epilepsy]. *Rev Neurol* 2007 Feb 1;44(3):139-45.
31. Kaplan PW, Rossetti AO. EEG patterns and imaging correlations in encephalopathy: encephalopathy part II. *J Clin Neurophysiol* 2011 Jun;28(3):233-51.
32. Sethi NK. EEG during the COVID-19 pandemic: What remains the same and what is different. *Clin Neurophysiol* 2020 Apr 25;131(7):1462.
33. Haines S, Caccamo A, Chan F, Galaso G, Catinchi A, Gupta PK. Practical Considerations When Performing Neurodiagnostic Studies on Patients with COVID-19 and Other Highly Virulent Diseases. *Neurodiagn J* 2020 May 6;1-18.
34. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus* 2020 Mar 21;12(3):e7352.
35. Galanopoulou AS, Ferastraoaru V, Correa DJ, Cherian K, Dubers-tein S, Gursky J, et al. EEG findings in acutely ill patients investigated for SARS-CoV-2/COVID-19: A small case series preliminary report. *Epilepsia Open* 2020 May 17;5(2):314-24.
36. Lorigados PL, Morales Chacon LM, Orozco SS, Pavon FN, Estupinan DB, Serrano ST, et al. Inflammatory mediators in epilepsy. *Curr Pharm Des* 2013;19(38):6766-72.
37. Wilcox KS, Vezzani A. Does brain inflammation mediate pathological outcomes in epilepsy? *Adv Exp Med Biol* 2014;813:169-83.
38. Barker-Haliski ML, Láscher W, White HS, Galanopoulou AS. Neuroinflammation in epileptogenesis: Insights and translational perspectives from new models of epilepsy. *Epilepsia* 2017 Jul;58 Suppl 3(Suppl 3):39-47.
39. Mogi T, Toda H, Tatsuzawa Y, Fukutomi T, Soga S, Shinmoto H, et al. Clinically mild encephalopathy with a reversible splenial lesion and nonconvulsive status epilepticus in a schizophrenic patient with neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci* 2017 Mar;71(3):212.
40. Fuchigami T, Imai Y, Hasegawa M, Ishii W, Endo A, Arakawa C, et al. Acute encephalopathy with pandemic (H1N1) 2009 virus infection. *Pediatr Emerg Care* 2012 Oct;28(10):998-1002.
41. Yuan HT, Ho TH, Lee JT, Chen PC, Wang CW, Yang FC. Simply influenza A (H3N2)-associated encephalitis with seizure. *Am J Emerg Med* 2019 Sep;37(9):1808.
42. Li B, Si HR, Zhu Y, Yang XL, Anderson DE, Shi ZL, et al. Discovery of Bat Coronaviruses through Surveillance and Probe Capture-Based Next-Generation Sequencing. *mSphere* 2020 Jan 29;5(1):e00807-e00819.
43. Li C, Xu BH. The viral, epidemiologic, clinical characteristics and potential therapy options for COVID-19: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020 Apr;24(8):4576-84.

Recibido: 23 de junio de 2020

Aprobado: 14 de agosto de 2020

