



Palacio de Convenciones de La Habana, Cuba
15 al 19 de mayo de 2023

Estado Epiléptico Refractario de aparición reciente, presunto post COVID-19 Plasmaféresis e Itolizumab, reporte de caso.

Dra. Idamis Fernández Jure.¹

Dra. C. Tania Crombet Ramos³

Dr. Julio Cesar Alegría de la Cruz⁴

¹ Banco de Sangre Provincial Villa Clara, Cuba, E- mail:jure@infomed.sld.cu*

² Hospital “Arnaldo Milián Castro”, Villa Clara, Cuba, E-mail: acaballerol@infomed.sld.cu

³ Centro de Inmunología Molecular, La Habana, Cuba, E-mail: taniac@cim.sld.cu

⁴ Hospital “Arnaldo Milián Castro”, Villa Clara, Cuba, Email: galiarb@infomed.sld.cu

Resumen: Introducción: El estado epiléptico refractario de inicio reciente (NORSE) es una emergencia neurológica que conlleva a una morbilidad, con evolución rápida, mal pronóstico; entidad infrecuente en pacientes sin epilepsia activa, sin clara causa estructural, tóxica o metabólica aguda o activa; y no asociado con ninguna etiología. El manejo de esta enfermedad no está claramente definido y se ha descrito escasamente hasta ahora en la literatura. Se han informado casos de NORSE asociados a la enfermedad por la COVID-19. Sin embargo, se desconoce la frecuencia relacionada con la infección por SARS-CoV-2, se trata de un caso novedoso en nuestro medio. **Objetivo:** evaluar el efecto de la plasmaféresis como alternativa terapéutica en combinación con el Itolizumab, en la paciente atendida con encefalitis autoinmune post- COVID 19. **Metodología:** Nuestra investigación reporta caso de paciente joven con antecedente de salud anterior, ingresada en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Arnaldo Milián Castro, en los meses de Febrero y Marzo del año 2022, a causa de convulsiones repetitivas de difícil control, con precedente de manifestaciones respiratorias aguda (rinorrea); además fue contacto directo de casos confirmado a la COVID-19; siendo un caso novedoso de estudio observacional. **Conclusiones:** La plasmaféresis terapéutica y el itolizumab constituyeron un correcto abordaje en el tratamiento de esta condición clínica asociada al presunto post COVID-19.

Palabras clave: Post COVID-19; Estado epiléptico refractario (NORSE); Plasmaféresis terapéutica; Itolizumab

INTRODUCCIÓN

Términos relacionados con la Epilepsia han aparecido recientemente en la literatura, vinculados a la presencia de Estado Epiléptico como: “una condición resultante de la falla en los mecanismos encargados de la finalización de las crisis epilépticas o del inicio de mecanismos que conllevan a crisis epilépticas anormalmente prolongadas, la cual puede tener consecuencias a largo plazo dependiendo del tipo y duración de las crisis”. Las terapias para interrumpir el estado epiléptico y con un pronóstico muy ensombrecido y poco claro, ha propiciado un amplio estudio en los últimos casi 15 años de este siglo. Es un trastorno poco común con un 50% de causa desconocida.⁽¹⁾ Las causas comunes que se observan en la unidad de cuidados intensivos con esta enfermedad, (que incluyen accidente cerebrovascular, infección y niveles de fármacos antiepilépticos subterapéuticos en pacientes con epilepsia) a menudo se identifica una causa menos común de estado epiléptico que es el estado epiléptico autoinmune (ASE), producida por autoanticuerpos que provocan una encefalopatía rápidamente progresiva, movimientos anormales, convulsiones recurrentes y, a menudo, síntomas psiquiátricos. Se han identificado por diferentes técnicas de laboratorio los anticuerpos causales como NMDA, LGI1, GABABR, GABAAR y GAD.⁽²⁾ El estado epiléptico de reciente inicio (NORSE, por sus siglas en inglés) es un síndrome clínico caracterizado por un estatus epiléptico refractario en un paciente sin antecedentes de enfermedad neurológica previa, constituye una de las emergencias neurológicas de difícil diagnóstico y la importancia radica en que un porcentaje de ellos son refractarios, teniendo como consecuencia una alta morbilidad por lo que requiere de rápida identificación y un tratamiento oportuno. Dentro de las causas más frecuentes se mencionan a las entidades inmunomediadas, principalmente las encefalitis autoinmunes por anticuerpos anti-receptores NMDA. Algunos autores sugieren que la inmunoterapia temprana podría ser beneficiosa, incluso cuando no se ha identificado una etiología autoinmune definida. Existen pocos registros de esta entidad en nuestro medio. Las definiciones de consenso propuestas son las siguientes: NORSE es una presentación clínica, no un diagnóstico específico, en un paciente sin epilepsia activa u otro trastorno neurológico relevante preexistente, con nueva aparición de estado epiléptico refractario sin una clara estructura aguda o activa, tóxica o metabólica. FIRES es una subcategoría de NORSE, aplicable para todas las edades, requiere una infección febril previa que comience entre 2 semanas y 24 horas antes del inicio del estado epiléptico refractario. La pandemia de la COVID-19 representa una de las mayores emergencias a las que se ha tenido que enfrentar la humanidad en el último siglo; la infección por SARS-CoV-2 puede estar asociada con manifestaciones neurológicas agudas.⁽³⁾ Aunque el conocimiento de las comorbilidades

agudas del sistema nervioso central (SNC) es cada vez mayor, se sabe poco sobre las posibles secuelas neurológicas de la infección. Dada la fisiopatología propuesta para el NORSE, basada en un mecanismo neuroinflamatorio, se han utilizado diferentes inmunoterapias como parte de su tratamiento; otros adicionales que se han ensayado en NORSE muestra un algoritmo secuencial según las alternativas: como la primera línea de tratamiento la inmunoterapia lo constituyen los corticoesteroides intravenosos, Inmunoglobulinas intravenosas (Ig-IV) y la plasmaféresis; también se describe en segunda línea de tratamiento los fármacos inmunosupresores como la ciclofosfamida, tacrolimus, y otros; así como el rituximab, que es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20, tocilizumab inhibidor del receptor de la IL-6, entre otros, reportándose datos sobre el beneficio clínico y seguridad en estos tratamientos⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾

El presente reporte de caso se hace novedoso por las características descritas tratándose de una paciente femenina de 22 años de edad con antecedente de salud anterior, ingresada en la unidad de cuidados intensivos (UTI) del Hospital Arnaldo Milián Castro, con estado epiléptico refractario de nueva aparición (NORSE), la que semanas antes se recoge el dato de que fue contacto de caso confirmado de COVID-19, lo que la hace sospechosa de presunto caso de post-COVID- 19. Por consultas bibliográficas previas y estudios de casos similares, se valoró por el equipo médico indicar la plasmaféresis terapéutica conjuntamente con el Itolizumab, anticuerpo monoclonal humanizado CD6, de producción nacional; la paciente mostró una rápida y significativa mejoría clínica luego del tratamiento y fue dada de alta con cognición normal y una ataxia menor, que mejora con terapia de rehabilitación física.⁽⁷⁾⁽⁸⁾

Objetivo del trabajo evaluar el efecto de la plasmaféresis terapéutica y el Itolizumab como terapia coadyuvante, en la paciente atendida con encefalitis autoinmune post- COVID 19

MÉTODO

Se presento un caso novedoso de estudio observacional , paciente femenina con 22 años de edad y antecedente de salud anterior, ingresada en el mes Febrero a Marzo del año 2022 , en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Arnaldo Milián Castro, en estado grave, mostrando convulsiones de inicio reciente, repetitivas y de difícil control; donde fue diagnosticada con encefalitis autoinmune por sus siglas en ingles, (NORSE), y presuntivo post COVID -19, evolucionó clínicamente hacia el estado crítico, teniendo en cuenta estudios previos sobre la enfermedad y los criterios de inclusión de la investigación, se indicó por el equipo médico de asistencia aplicar la combinación de la plasmaféresis terapéutica junto con Itolizumab en el



tratamiento, la información fue recogida en la historia clínica, así como los parámetros de laboratorios de la paciente. Documentándose además, los otros medicamentos empleados en el tratamiento, se tuvieron en cuenta la frecuencia de las sesiones de plasmaféresis terapéutica y las dosis de Itolizumab.

A. Itolizumab

Anticuerpo monoclonal humanizado anti- CD6 de producción cubana: Indicado para el tratamiento de pacientes adultos confirmados de SARS-CoV2, que presenten enfermedad en condición crítica, grave ó moderada con alto riesgo de agravamiento. Autorizado su uso por el centro regulador de equipos y dispositivos médicos cubanos (CECMED). Los pacientes deben estar hospitalizados en la sala convencional o en unidades de cuidados intensivos y presentar sospecha de síndrome de liberación de citocinas. No se debe usar en pacientes que reciben otros medicamentos biológicos.

B. Plasmaféresis terapéutica

La plasmaféresis terapéutica, también conocida como recambio plasmático terapéutico, se define como una técnica o procedimiento terapéutico de depuración sanguínea extracorpórea, la cual consiste en la extracción de un volumen determinado de plasma (de 2 a 5 litros), cuya finalidad es eliminar o remover partículas de gran peso molecular, patógenos o de disminuir la tasa de inmunocomplejos circulantes u otros componentes presentes en el plasma que intervienen en la respuesta inmune patológica y que son considerados responsables de una enfermedad o bien de sus manifestaciones clínicas. La remoción selectiva de plasma debe ser reemplazada por solución cristaloide/ coloidal, según requiera el caso. En nuestra investigación utilizamos la tecnología de centrifugado. Se empleó el sistema de aféresis Nigale de plasma, de la máquina separadora de células automatizada, el cual utiliza una cámara de separación de flujo continuo de dos etapas. Las plasmaféresis se le realizó a la paciente por vía ante cubital en miembros superiores. Los procedimientos fueron programados para remover una volemia de plasma por procedimiento (aproximadamente 40 ml/kg de peso del paciente), la cual fue repuesta con soluciones cristaloides /coloidales, no se utilizó el plasma fresco congelado.

RESULTADOS

Recientemente se han reportado casos de *NORSE* en pacientes infectados con el coronavirus SARS-CoV-2, y se sugiere que pueda ser causado por la respuesta inmune con compromiso del Sistema Nervioso Central (SNC).⁽⁹⁾⁽¹⁾ En el caso presentado presuntivo post COVID-19 aunque fueron los resultados negativos al PCR - TR en la paciente, se recoge el dato que semanas antes al estado convulsivo fue contacto directo de caso confirmado a la COVID-19.⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾ En la unidad de cuidados intensivos donde fue ingresada por su estado convulsivo de reciente inicio y de difícil control; comenzaron con el tratamiento conveniente para este tipo de entidad con benzodiacepinas, fenobarbital, Ketamina, Propofol, antibioticoterapia, dexametazona, oxigenoterapia(ventilación mecánica invasiva), entre otros.⁽¹²⁾⁽¹³⁾ El agravamiento de la paciente en el curso clínico por múltiples complicaciones trajo consigo luego del noveno día de su ingreso que el colectivo médico decidió iniciar la primera sesión de plasmaféresis terapéutica, a las 24 horas después de este proceder con los resultados del electroencefalograma se observó un aplanamiento de las curvas paroxísticas; las sesiones de plasmaféresis terapéuticas continuaron a intervalos de 48 horas reemplazando líquido con soluciones coloidal, además se tuvo en cuenta el gluconato de calcio preventivamente para evitar la hipocalcemia por el uso del anticoagulante citrato de sodio y dextrosa al 0.80g⁽¹⁴⁾⁽¹⁰⁾ Luego de la tercera sesión de plasmaféresis, se indicó incluir como tratamiento el Itolizumab, se apreció a las 24h de esta combinación la mejoría clínica en la paciente, y se decidió reducir la sedación; no se describieron efectos adversos con el uso de la plasmaféresis ni el Itolizumab. De los procedimientos de plasmaféresis fueron realizados un total de cinco sesiones, se observó una notable mejoría en el estado clínico y los parámetros de laboratorios; a los tres días de la última sesión de plasmaféresis y el itolizumab, se notó la recuperación.⁽¹⁵⁾ La estancia de la paciente en la unidad de cuidados intensivos fue de 21 días y fue trasladada hacia el servicio de neurología del mismo hospital; donde es dada de alta al quinto día de estancia en este servicio.

CONCLUSIONES

El NORSE es una presentación clínica que asociado a la COVID-19 puede constituir un verdadero desafío diagnóstico para las ciencias médicas. La comprensión de su fisiopatología, así como las opciones terapéuticas, es apreciable para su tratamiento oportuno e intentar mejorar el pronóstico de esta entidad y minimizar la incidencia en la discapacidad y mortalidad.

La plasmaféresis terapéutica y el itolizumab constituyeron un correcto abordaje en el tratamiento de esta condición clínica asociada al presunto post COVID-19.

REFERENCIAS

1. Lattanzi S, Leiting M, Rocchi C, Salvemini S, Matricardi S, Brigo F, et al. Unraveling the enigma of new-onset refractory status epilepticus: a systematic review of aetiologies. *Eur J Neurol* 2022;29 :626-647. <https://doi.org/10.1111/ene.15149>
2. Périn B, Szurhaj W. New onset refractory status epilepticus: State of the art. *Rev Neurol (Paris)* 2022;Jan 11:S0035-3787(0021)00791-00798. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.12.005>.
3. Steardo, L.; Steardo, L., Jr.; Zorec, R.; Verkhatsky, A. La neuroinfección puede contribuir a la fisiopatología y las manifestaciones clínicas de COVID-19. *Acta Physiol.* 2020 , 229 , e13473.
4. Gasmi, A.; Tippairote, T.; Muyawdiya, PK; Benahmed, AG; Menzel, A.; Dadar, M.; Bjørklund, G. Implicaciones neurológicas de la infección por SARS-CoV2. *mol. Neurobiol.* 2021 , 58 , 944–949.
5. Ipe TS, Pham HP, Williams LA 3rd. Critical updates in the 7th edition of the American Society for Apheresis guidelines. *J ClinApher.* 2018;33(1):78-94.
6. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-blood-purification-device-treat-covid-19>. 2020 .April 10.
7. Cañas, CA El desencadenamiento de fenómenos de autoinmunidad post-COVID-19 podría estar asociado tanto a una inmunosupresión transitoria como a una forma inapropiada de reconstitución inmune en individuos susceptibles. *Medicina. Hipótesis.* 2020 , 145 , 110345

8. Najjar, S.; Najjar, A.; Chong, DJ; Pramanik, BK; Kirsch, C.; Kuzniecky, RI; Pacía, SV; Azhar, S. Complicaciones del sistema nervioso central asociadas con la infección por SARS-CoV-2: conceptos integradores de fisiopatología e informes de casos. *J. Neuroinflamm.* 2020, 17, 231.
9. Cao, X. COVID-19: Inmunopatología y sus implicaciones para la terapia. *Nat. Rev. Immunol.* 2020, 20, 269–270.
10. Siow, I.; Lee, KS; Zhang, JJY; Saffari, SE; Ng, A. Encefalitis como complicación neurológica de COVID-19: una revisión sistemática y metanálisis de incidencia, resultados y predictores. *EUR. J. Neurol.* 2021, 28, 3491–3502.
11. Mao, L.; Jin, H.; Wang, M.; Hu, Y.; Chen, S.; El, Q.; Chang, J.; Hong, C.; Zhou, Y.; Wang, D.; et al. Manifestaciones neurológicas de pacientes hospitalizados con enfermedad por coronavirus 2019 en Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020, 77, 683–690.
12. SculierC, GaspardN. New onset refractory status epilepticus (NORSE). *Seizure.* 2019; 68:72-8. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.09.018>.
13. Matthews E, Alkhachroum A, Massad N, Letchinger R, Doyle K, Claassen J, et al. New-onset super-refractory status epilepticus: A case series of 26 patients. *Neurology.* 2020;95(16):e2280-5. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010787>
14. Aladdin Y, Shirah B. New-onset refractory status epilepticus following the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine. *J Neuroimmunol.* 2021;357:577629. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577629>
15. Dono F, Carrarini C, Russo M, DeAngelis MV, Anzellotti F, Onofri M, et al. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) in post-SARS-CoV-2 autoimmune encephalitis: a case report. *Neurol Sci.* 2021;42(1):35-8. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04846-z>