

RECOMENDACIONES DEL GRUPO DE EPILEPSIA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGIA EN LOS PACIENTES CON EPILEPSIA E INFECCION POR COVID-19

¿La epilepsia constituye un factor de riesgo para desarrollar una enfermedad grave por coronavirus?

La epilepsia en sí misma no es una patología que confiera un especial riesgo si ocurre una infección por coronavirus (ni en la facilidad para infectarse ni en la gravedad de la afectación).

No obstante, diferentes enfermedades neurológicas (con posible afectación sistémica) pueden tener crisis como síntomas asociados o prominentes, y ser factor predisponente de afectación más grave (por ejemplo, si asocian alteraciones de la deglución que favorezcan broncoaspiraciones).

Por otra parte, algunos tipos de epilepsia necesitan tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador que sí que supondrían un factor de riesgo para padecer una infección más grave. Además, los pacientes con epilepsia no están exentos de padecer otras patologías que sí favorezcan un curso más grave de la infección por este virus.

¿Puede la infección por coronavirus empeorar la epilepsia?

No hay evidencia de que la infección por coronavirus empeore la epilepsia, por lo que no se recomiendan cambios de medicación. Tampoco hay evidencia de que los fármacos antiepilépticos influyan por sí mismos en la evolución de la enfermedad.

Sí es importante considerar que la fiebre (uno de los síntomas principales de la infección por coronavirus) puede favorecer la aparición de crisis en los pacientes con epilepsia. Por ello se aconsejaría **un adecuado control de la temperatura y el empleo precoz de antitérmicos**, así como intentar mantener un descanso nocturno suficiente.

Además de la fiebre, tanto la existencia de una enfermedad sistémica, la presencia de interacciones medicamentosas, un posible peor acceso a fármacos antiepilépticos en casos puntuales o el estrés pueden facilitar la aparición de crisis.

Por este motivo, de forma preventiva, los pacientes con epilepsia y sus convivientes en domicilio deben guardar con especial cuidado las normas de higiene y de contacto social.

¿Cuándo deben los pacientes con epilepsia asistir a Urgencias?

En caso de un empeoramiento claro de la frecuencia y/o la intensidad de las crisis. En lo posible se recomendaría la atención por la guardia de Neurología.

Lo ideal es que el paciente pudiera contactar previamente y de forma telefónica con su neurólogo habitual en caso de que se aprecie un incremento sucesivo en la frecuencia de crisis, ya que la mayoría de las consultas podrían resolverse telefónicamente evitando el riesgo de contagio en caso de asistencia a un centro hospitalario.

Para intentar prevenir estas asistencias puede ayudar que los pacientes con epilepsia dispongan de **benzodiacepina de rescate** en domicilio en caso de una crisis más intensa o prolongada de lo habitual, si tienen más de una crisis al día o si sufren una crisis tónico-clónica bilateral. Podría ser **oral (clonazepam, diazepam, clobazam, loracepam)** o bien en caso de crisis tónico-clónicas prolongadas o sucesivas sin recuperación entre ellas, **diazepam rectal o midazolam bucal**.

Habría que contactar con el servicio de emergencias sanitarias ante las siguientes situaciones:

- Una crisis convulsiva que dure más de 5 minutos
- La aparición de una segunda crisis convulsiva poco después de la primera
- La ocurrencia de una lesión durante la convulsión
- Si la convulsión se presenta cuando la persona está en el agua
- Si la persona tiene otra enfermedad (ej. diabetes, enfermedad cardíaca) o condición (embarazo).

Recomendaciones generales para pacientes con epilepsia

Es importante que **se aseguren de que tienen suficiente medicación en domicilio**, sin hacer acopio de medicación innecesaria.

En caso de olvido de una toma de medicación debe tomarse la dosis correspondiente en cuanto se descubra el olvido.

En caso de vómitos, si ha pasado un tiempo inferior a media hora desde la toma del tratamiento, debe tomarse la misma dosis del/de los fármacos. Si el vómito se produce después, no sería necesario repetir la toma. En caso de vómitos frecuentes con intolerancia a la vía oral, se fragmentará la dosis en varias porciones a lo largo del día administrándolas con una cucharada de agua o, si es necesario, se instaurará tratamiento por vía parenteral.

Recomendación en caso de necesidad de empleo de tratamiento conjunto con antirretrovirales y antiepilépticos

Hay fármacos antiepilépticos que ejercen una acción inductora o inhibidora sobre las isoenzimas del citocromo P450. Esta acción se puede clasificar como fuerte, moderada-leve o nula, y el presentarla condiciona que pueda haber interacciones con otros fármacos que puedan sufrir metabolismo por esta vía.

Se consideran FAEs con acción inductora enzimática fuerte a los siguientes: PB, PHT, CBZ, OXC, PRM. Se consideran inductores enzimáticos moderados-leves: ESL, TPM, ZNS. Entre los FAEs inhibidores enzimáticos el más conocido es el VPA. Serían FAEs no inductores ni inhibidores los siguientes: LEV, GBP, PGB, LMT, LCM, PER, BRV.

En relación a los tratamientos empleados en la infección grave por coronavirus, que son fármacos de manejo hospitalario, las interacciones más graves se van a producir entre los antirretrovirales y los FAEs inductores enzimáticos, ya que pueden disminuir la eficacia de los tratamientos antirretrovirales o hacerlo ineficaz. Otros antirretrovirales podrían alterar las vías de eliminación de FAEs (renal, glucoronoconjugación) con el consiguiente incremento de sus niveles plasmáticos y la toxicidad asociada.

Lo más adecuado sería una asociación con FAEs no inductores enzimáticos y de eliminación renal, si es preciso realizando ajustes según las cifras de aclaramiento de creatinina.

Posibles interacciones entre fármacos antiepilépticos y fármacos empleados para el tratamiento de COVID-19.

KALETRA (Lopinavir / Ritonavir)

Lopinavir/Ritonavir es un inhibidor de la isoforma CYP3A del citocromo P450 por lo que puede incrementar las concentraciones plasmáticas de fármacos que se eliminen por esta vía. Además, Lopinavir / Ritonavir induce su propio metabolismo y aumenta la biotransformación de algunos fármacos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 y por glucuronidación. Esto podría producir una reducción de las concentraciones plasmáticas de medicamentos que se administran conjuntamente y la consiguiente disminución de su eficacia.

- **Fenitoína:** Lopinavir/Ritonavir disminuye las concentraciones de fenitoína y fenitoína disminuye la concentración de lopinavir. Se aconseja monitorización de niveles. Lopinavir/ritonavir no se debe administrar en régimen de una vez al día si se administra conjuntamente con fenitoína.
- **Carbamazepina y Fenobarbital/Primidona:** Lopinavir/Ritonavir puede incrementar las concentraciones séricas de Carbamazepina y Fenobarbital/Primidona. Carbamazepina y Fenobarbital /Primidona disminuyen la concentración de Lopinavir. Se aconseja monitorización de niveles de Carbamazepina y de Fenobarbital. Lopinavir/ritonavir no se debe administrar en régimen de una vez al día si se administra conjuntamente con Carbamazepina o Fenobarbital.
- **Lamotrigina:** Lopinavir/Ritonavir disminuye de forma importante los niveles plasmáticos de lamotrigina. Puede ser necesario incrementar las dosis de lamotrigina si se administra Kaletra, o disminuirlas si se interrumpe. Se aconseja monitorización de niveles de lamotrigina.
- **Valproato:** Lopinavir/Ritonavir disminuye los niveles plasmáticos de valproato. Valproato podría incrementar de forma significativa los niveles de Lopinavir/Ritonavir. Se aconseja monitorización de niveles de valproato con la administración conjunta. Su uso concomitante puede incrementar el riesgo de pancreatitis.
- **Oxcarbazepina:** puede disminuir la concentración de Lopinavir/Ritonavir.
- **Lacosamida:** existe un riesgo aumentado de prolongación del intervalo PR.
- **Eslicarbacepina:** puede disminuir la concentración de Lopinavir/Ritonavir y también existe un riesgo incrementado de prolongación del intervalo PR.
- **Brivaracetam:** Lopinavir/Ritonavir puede disminuir la concentración plasmática de BRV.
- **Benzodiacepinas:** Lopinavir/Ritonavir puede incrementar las concentraciones en plasma de Clonazepam, Clobazam y Diazepam, por lo que se recomienda realizar un seguimiento clínico.

REZOLSTA (darunavir y cobicistat)

Darunavir es un inhibidor de CYP3A y de la glicoproteína P, así como un inhibidor débil de CYP2D6. Cobicistat es un inhibidor de CYP3A e inhibidor débil de CYP2D6, así como inhibidor de determinados transportadores de la glicoproteína P.

Fármacos como Carbamazepina, Fenitoína o Fenobarbital/Primidona reducen las concentraciones plasmáticas de Darunavir/Cobicistat y deberían evitarse en lo posible. También podrían reducir los niveles plasmáticos de Darunavir/Cobicistat la Eslicarbacepina, el Felbamato, la Oxcarbazepina, Perampanel, Rufinamida, Topiramato o Valproato.

Darunavir/Cobicistat podría incrementar las concentraciones de benzodiacepinas (como clonazepam, clobazam o diazepam) por lo que se recomienda vigilancia clínica. También se podrían ver aumentadas las concentraciones de Cannabidiol, Etosuximida, Lamotrigina, o Zonisamida.

REMDESIVIR

Carbamazepina, Fenobarbital/Primidona y Fenitoína disminuyen los niveles de Remdesivir cuando se administran de manera conjunta y en lo posible deberían evitarse. Eslicarbazepina, Oxcarbazepina y Rufinamida también pueden reducir las concentraciones de Remdesivir en plasma.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA:

Disminuyen el umbral convulsivo por lo que deben emplearse con precaución sobre todo en presencia de otros fármacos con el mismo potencial (mefloquina, bupropión, etc).

Carbamazepina, Eslicarbacepina, Oxcarbazepina, Fenitoína, Fenobarbital/Primidona y Rufinamida disminuyen los niveles de Cloroquina e Hidroxicloroquina cuando se administran de manera conjunta. En lo posible, debería evitarse el empleo concomitante con Carbamazepina, Fenitoína y Fenobarbital/Primidona.

Los niveles plasmáticos de Brivaracetam podrían verse incrementados en presencia de Cloroquina e Hidroxicloroquina.

AZITROMICINA:

No se han descrito interacciones con los FAEs más comunes.

TOCILIZUMAB:

Podría disminuir los niveles de fármacos antiepilépticos como Carbamazepina, Fenitoína, Fenobarbital/Primidona o benzodiazepinas de forma leve por su acción sobre el CYP 450, 3A4, 1A2 o 2C9.

INTERFERÓN BETA-1B

Debe administrarse con precaución a pacientes con crisis epilépticas a tratamiento con FAEs, sobre todo si el control de la epilepsia no es adecuado.

Por su acción inhibitoria sobre enzimas del citocromo P450 hay que vigilar su administración conjunta con fármacos con estrecho margen terapéutico, como los antiepilépticos.

Para más detalle de la interacción con FAEs se recomienda visitar el documento de interacciones en relación a COVID-19 de la Liverpool Drug Interactions Group o bien el documento de interacciones entre FAEs y medicación empleada en el tratamiento de COVID-19 de la LICE (Liga Italiana contra la epilepsia)

¿Cuáles serían las recomendaciones específicas para el empleo de inhibidores de m-TOR en el tratamiento de pacientes con esclerosis tuberosa en el contexto de la pandemia por COVID-19?

Los pacientes con esclerosis tuberosa tampoco tienen un mayor riesgo de contraer la enfermedad con respecto a la población general, salvo aquellos que presenten linfangioleiomiomatosis pulmonar (LAM) o bien reciban tratamiento con Everolimus. En estos pacientes la enfermedad podría presentar una mayor gravedad.

A pesar de ello no se recomienda la suspensión del tratamiento con Everolimus en estos pacientes. En caso de que ocurra una infección por COVID-19, la retirada del tratamiento se realizará de forma individualizada. En caso de suspenderse se podría incrementar el tratamiento concomitante con fármacos antiepilépticos. En caso de que este tratamiento se haya iniciado por LAM se recomendaría continuar con él ya que su supresión podría empeorar la función pulmonar.