

# INERCIA CLÍNICA EN EL MANEJO DE PACIENTES CON SÍNDROME NEUROLÓGICO POST-COVID-19: UN PROBLEMA SIN EVIDENCIA ACTUAL

Lozada-Martínez Ivan David <sup>1,2,3</sup>  | Hernández-González María Isabel <sup>3,4</sup>  | Villarreal-Montenegro

Cindy Vanessa <sup>3,5</sup>  | Motta-Hernández José Wdroo <sup>3,6</sup>  | Arias-Leon Nury Paola <sup>3,7</sup> 

Moscote-Salazar Luis Rafael <sup>1</sup> 

1. Grupo Colombiano de Investigación Clínica en Cuidados Neurocríticos, Consejo Latinoamericano de Cuidados Neurocríticos, Cartagena, Colombia
2. Grupo Prometheus y Biomedicina Aplicada a las Ciencias Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia
3. Coalición Internacional en Investigación Quirúrgica, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua, Nicaragua
4. Departamento de Medicina, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia
5. Departamento de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín, Colombia
6. Departamento de Medicina, Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales, Bogotá, Colombia
7. Departamento de Medicina, Fundación Universitaria San Martín, Sabaneta, Colombia

## Correspondencia

Ivan David Lozada Martínez. Grupo Prometheus y Biomedicina Aplicada a las Ciencias Clínicas, School of Medicine, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.

✉ [ilozadam@unicartagena.edu.co](mailto:ilozadam@unicartagena.edu.co)

La inercia clínica se define como el fracaso en intensificar el manejo de una enfermedad, y se convierte en un escenario ambiguo para el médico y el equipo médico multidisciplinario en cuanto a la toma de decisiones<sup>1</sup>. Esto significa que el tratamiento no se inicia o no se intensifica en los pacientes que así lo requieren. La ausencia de evidencia sintomática es un factor que afecta sustancialmente la seguridad del médico para establecer un esquema terapéutico o para seguir un algoritmo de toma de decisiones, y puede conducir a la inercia clínica<sup>1</sup>. La precisión en el manejo de las enfermedades neurológicas es crucial en el desenlace y el pronóstico a corto y mediano plazo, debido a que el tejido neural es difícil de obtener. Por lo tanto, la inercia clínica en neurología es un tema delicado que merece ser considerado y discutido desde la perspectiva de la medicina basada en evidencia, de la práctica basada en evidencia y, de la dinámica de la atención médica de calidad<sup>2</sup>. El síndrome neurológico post-COVID-19 es una condición que no ha sido lo suficientemente estudiada para poder establecer recomendaciones basadas en el nivel más alto de evidencia<sup>2</sup>. Además, continuamente se describen nuevos fenotipos clínicos<sup>3</sup>.

Este síndrome se define como la aparición o persistencia de signos o síntomas neurológicos posteriores a la fase aguda de COVID-19 (los puntos de corte consideran desde 21 días posteriores a la aparición de los síntomas de la fase aguda de la enfermedad, hasta 6 meses después de la resolución de la enfermedad), que disminuyen la capacidad funcional y afectan la calidad de vida del individuo<sup>4</sup>. Esta condición patológica, justificada con base en algunos mecanismos celulares, moleculares, inmuno-mediados y epigenéticos<sup>5</sup>, facilita la aparición de un síndrome neurológico no especificado y puede desencadenar complicaciones mayores, como trastornos neurovasculares, trastornos neurometabólicos, estatus epiléptico, síndrome de Guillain-Barré, encefalitis, trastornos neuropsiquiátricos, entre otros<sup>2,6</sup>. Se ha indicado que aproximadamente el 30% de los pacientes con COVID-19 desarrolla síndrome neurológico post-COVID-19 con diversidad de síntomas que afectan su integridad y calidad de vida (Tabla 1)<sup>6</sup>.

Hasta el momento, la fisiopatología del síndrome neurológico post-COVID-19 se asocia con la invasión del SARS-CoV2 al sistema nervioso central y se desencadenada con la presencia de correceptores comunes al virus y al tejido nervioso (neuronas, astrocitos,



**Table 1.** Summary of the prevalence of neurological manifestations during the post-COVID 19 neurological syndrome <sup>4,6</sup>.

Symptom	Prevalence	
	3 – 6 months	≥ 6 months
Anosmia	10%	10% - 12%
Anxiety	20% – 22%	< 40%
Brain Fog	< 30%	40%
Cognitive Dysfunction	55%	60%
Depression	< 10%	25%
Dysgeusia	< 10%	< 10%
Fatigue	30%	< 50%
Headache	< 10%	22% – 23%
Hypersomnia	3.6%	-
Insomnia	< 20%	32% – 35%
Memory Issues	< 30%	30%
Myalgia	< 20%	20%
Nightmare	< 1%	-

oligodendrocitos y microglia), tales como la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2) y la neuropilina-1 (NRP-1, por sus siglas en inglés) <sup>5</sup>. La distribución de la ECA2 a nivel de corteza cerebral, varios núcleos, giros cerebrales, médula y tronco encefálico, explicaría el neurotropismo de este virus y su capacidad neuroinflamatoria en múltiples regiones del sistema nervioso central de manera simultánea y que se manifiesta con el síndrome neurológico inespecífico<sup>5,6</sup>. Entre las diferentes vías señaladas previamente, la NRP-1 de las células olfativas es uno de los blancos principales. Esto se debe a que, como se describió previamente, la vía de señalización del factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A)/NRP-1 es bloqueada, lo cual reduce la percepción del dolor (se manifiesta con el fenotipo asintomático o en la primera fase de la enfermedad aguda) e induce anosmia. Posteriormente, la activación de cascadas de señalización de proteínas proinflamatorias como las interleucinas IL-6, IL-12, IL-15, el factor inducible por hipoxia 1-alfa (HIF-1 $\alpha$ , por sus siglas en inglés) y, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ , por sus siglas en inglés) causa disfunción de las células T, autoinmunidad adaptativa alterada, activación de la microglía, hipoxia, trombosis microvascular, alteración de la presión de perfusión cerebral y, edema cerebral silencioso. Tales factores perpetúan el daño ocasionado <sup>5</sup>. Esto, aunado a las comorbilidades, al daño de órganos blanco extracraniales, a la interacción farmacológica y, a factores epigenéticos,

genera encefalopatía tóxica infecciosa y neuroinflamación persistente con daño celular a largo plazo. <sup>5-7</sup>. La evolución y pronóstico de estos pacientes dependerá de la magnitud de la participación de los múltiples órganos durante la fase aguda de la enfermedad, de una estancia hospitalaria prolongada, o de eventos no evaluados tiempo después del alta hospitalaria, por lo que es difícil definir el curso de la enfermedad, especialmente en pacientes con un historial de enfermedades neurológicas.

Yong SJ <sup>7</sup> sintetizó evidencia, a partir de autopsias realizadas a pacientes con manifestaciones neurológicas, que demuestra la presencia de SARS-CoV2 en el tallo cerebral. Así, postuló la participación múltiple, específica y, persistente de algunos núcleos a nivel del tallo cerebral (lo que llamó disfunción de tallo cerebral de bajo grado de COVID prolongado) <sup>7</sup>, como son el núcleo del tracto solitario, núcleos del rafe, sustancia negra, sistema activador reticular, área tegmental ventral, núcleo motor dorsal del vago, entre otros. Esto explica plausiblemente la aparición de síntomas neuropsiquiátricos como ansiedad, depresión, disfunción cognitiva, niebla mental, insomnio, cefalea, ageusia y, trastorno gastrointestinal funcional. A nivel del bulbo y de la protuberancia anular, la participación del núcleo parabraquial, del núcleo de Kölliker-Fuse, del complejo Pre-Botzinger y, del complejo de Botzinger, podría explicar incluso la presencia del fenotipo taquicárdico del síndrome cardiovascular post-COVID-19, la disnea y, las palpitaciones, ante la ausencia de evidencia de lesiones cardíacas o pulmonares <sup>7</sup>. En este contexto, la falta de herramientas diagnósticas que permitan una evaluación panorámica de la integridad del sistema nervioso confunde al médico tratante y direcciona el manejo terapéutico a otro órgano.

Lamentablemente, como tampoco existen fármacos dirigidos al control de la neuroinflamación o modulación neuroinmune con evidencia de acción sólida, esto conduce inmediatamente a la inercia clínica en el manejo del síndrome neurológico post-COVID-19. Estudios que han descrito las manifestaciones y la severidad de este síndrome han encontrado que la cefalea, la fatiga, la niebla mental, los problemas de memoria, los trastornos de atención y, la alteración del sueño son los síntomas neurológicos y psiquiátricos más frecuentes, que afectan considerablemente la calidad de vida<sup>6,8</sup>. La gran mayoría de estos estudios consisten en series de casos, muestras pequeñas y, aquellos con un mayor nivel de evidencia (estudios de cohorte), con un seguimiento promedio de 6 meses <sup>6,8</sup>. Sin embargo, casi todos los autores concluyen que los pacientes con síndrome neurológico post-COVID-19 tienen altos niveles de neuroticismo.

Debido a la complejidad de la fisiopatología de la neuroinvasión y al papel que juega el sistema nervioso central en mantener la capacidad funcional y la calidad de vida del ser humano<sup>9</sup>, resulta imperativo desarrollar intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas, así como estrategias de identificación de factores de riesgo, para controlar la carga potencial de la enfermedad que este síndrome generará en los próximos años. La brecha real en la evidencia actual que predispone a la inercia clínica se encuentra en las guías generales de manejo del síndrome post-COVID-19<sup>9,10</sup>, las cuales se centran en el abordaje estándar de las complicaciones del sistema nervioso central y periférico, y que están basadas en recomendaciones de expertos, o en evidencia de baja calidad. Esto resulta en un manejo inadecuado del paciente con síndrome neurológico post-COVID-19, y en que los pacientes que lo requieren, no reciban un tratamiento más agresivo, comprometiendo así su pronóstico funcional y neurológico global.

En conclusión, aún existe una gran brecha en la evidencia con respecto a los síntomas neurológicos post-COVID-19, que puede contribuir a la inercia clínica en estos pacientes. Es necesario desarrollar estudios encaminados a responder las preguntas que dificultan un abordaje preciso y de calidad en aquellos afectados con esta condición.

#### Declaración de conflictos de interés

Los autores declararon no tener conflictos de interés con respecto a la investigación, autoría y/o publicación de este artículo.

#### Financiamiento

Los autores no recibieron apoyo financiero para la investigación, autoría y/o publicación de este artículo.

#### Agradecimientos

Ninguno

#### Contribuciones de los autores

Ivan David Lozada-Martínez: Concepción y diseño del estudio; Análisis e interpretación de datos; Redacción del manuscrito; Revisión crítica; Aprobación de la versión final.

María Isabel Hernández-González: Análisis e interpretación de datos; Redacción del manuscrito; Revisión crítica; Aprobación de la versión final.

Cindy Vanessa Villarreal-Montenegro: Análisis e interpretación de datos; Redacción del manuscrito; Revisión crítica; Aprobación de la versión final.

José Wdroo Motta-Hernández: Análisis e interpretación de

datos; Redacción del manuscrito; Revisión crítica; Aprobación de la versión final.

Nury Paola Arias-Leon: Análisis e interpretación de datos; Redacción del manuscrito; Revisión crítica; Aprobación de la versión final.

Luis Rafael Moscote-Salazar: Análisis e interpretación de datos; Redacción del manuscrito; Revisión crítica; Aprobación de la versión final.

## Referencias

1. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med.* 2001; 135(9):825-34. doi: [10.7326/0003-4819-135-9-200111060-00012](https://doi.org/10.7326/0003-4819-135-9-200111060-00012)
2. Camargo-Martínez W, Lozada-Martínez I, Escobar-Collazos A, Navarro-Coronado A, Moscote-Salazar L, Pacheco-Hernández A, et al. Post-COVID 19 neurological syndrome: Implications for sequelae's treatment. *J Clin Neurosci.* 2021; 88:219-225. doi: [10.1016/j.jocn.2021.04.001](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.04.001)
3. Gavrilova N, Soprun L, Lukashenko M, Ryabkova V, Fedotkina TV, Churilov LP, et al. New Clinical Phenotype of the Post-Covid Syndrome: Fibromyalgia and Joint Hypermobility Condition. *Pathophysiology.* 2022; 29(1):24-29. doi: [10.3390/pathophysiology29010003](https://doi.org/10.3390/pathophysiology29010003)
4. Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, Seal SM, Battaglini D, Fanning J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2022; 434:120162. doi: [10.1016/j.jns.2022.120162](https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120162)
5. Jha NK, Ojha S, Jha SK, Dureja H, Singh SK, Shukla SD, et al. Evidence of Coronavirus (CoV) Pathogenesis and Emerging Pathogen SARS-CoV-2 in the Nervous System: A Review on Neurological Impairments and Manifestations. *J Mol Neurosci.* 2021; 71(11):2192-2209. doi: [10.1007/s12031-020-01767-6](https://doi.org/10.1007/s12031-020-01767-6)
6. Kayaaslan B, Eser F, Kalem AK, Kaya G, Kaplan B, Kacar D, et al. Post-COVID syndrome: A single-center questionnaire study on 1007 participants recovered from COVID-19. *J Med Virol.* 2021; 93(12):6566-6574. doi: [10.1002/jmv.27198](https://doi.org/10.1002/jmv.27198)
7. Yong SJ. Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis. *ACS Chem Neurosci.* 2021; 12(4):573-580. doi: [10.1021/acscchemneuro.0c00793](https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00793)
8. Frontera JA, Yang D, Lewis A, Patel P, Medicherla C, Arena V, et al. A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications. *J Neurol Sci.* 2021; 426:117486. doi: [10.1016/j.jns.2021.117486](https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117486)
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) and Royal College of General Practitioners (RCGP). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 [Internet]. [Consulted 11 Apr 2022]. Available in: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742>
10. Vu T, McGill SC. An Overview of Post-COVID-19 Condition (Long COVID). *Canadian Journal of Health Technologies.* 2021; 1(9):1-31. doi: [10.51731/cjht.2021.160](https://doi.org/10.51731/cjht.2021.160)