



<https://doi.org/10.24245/mim.v42id.10993>

# Componentes principales del trastorno post COVID-19: ansiedad-depresión, atención-memoria, y expresión génica

## The main components of post COVID-19 disorder are anxiety, depression, attention and memory, and gene expression.

Víctor Ricardo Aguilera Sosa,<sup>1</sup> Gerardo Leija Alva,<sup>1</sup> Paulina Aguilar Lázaro,<sup>1</sup> Angélica Serena Alvarado García,<sup>1</sup> María Magdalena Valencia Gutiérrez,<sup>2</sup> César Ochoa Martínez,<sup>3</sup> Víctor Hugco Córdova Pluma,<sup>4</sup> Ramón Jesús Barrera Cruz,<sup>5</sup> Eduardo Meneses Sierra<sup>6</sup>

### Resumen

**OBJETIVO:** Analizar los principales componentes que permitan acortar la dimensión de variables sociodemográficas, clínicas, génicas, psiquiátricas y neuropsicológicas de un grupo de adultos con trastorno post COVID-19.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio clínico y descriptivo de componentes principales, y a conveniencia por bola de nieve. Se aplicaron los cuestionarios HADS de ansiedad-depresión, Neuropsi, clínico basado en la NANHES y se realizó la expresión génica de genes blanco.

**RESULTADOS:** Se estudiaron 65 pacientes en quienes, inicialmente, se identificaron las medidas de tendencia central y de dispersión (IC95%) de los factores analizados: ansiedad  $8.33 \pm 5.04$ , depresión  $5.18 \pm 4.03$ , memoria  $97.76 \pm 17.30$ , atención y memoria  $107.21 \pm 31.45$ , días enfermo  $17.55 \pm 18.05$ , dosis de vacuna  $2.73 \pm 0.91$ , IMC  $25.75 \pm 4.26$ , peso  $70.30 \pm 14.76$  kg, tensión arterial sistólica  $115.24 \pm 17.10$  mmHg, tensión arterial diastólica  $73.70 \pm 11.80$  mmHg, IL-4:  $0.30 \pm 0.24$ , IL-1b;  $0.21 \pm 0.27$ , SOCS3:  $0.41 \pm 0.31$ ; ILF13:  $0.28 \pm 0.24$ ; IFNL4:  $0.24 \pm 0.21$ , saturación de oxígeno:  $95.17 \pm 1.59$ , días enfermo:  $17.80 \pm 17.65$ .

**CONCLUSIÓN:** La evidencia sugiere que las secuelas neuropsiquiátricas observadas luego de la infección por COVID-19: ansiedad, depresión y alteraciones cognitivas tienen un origen multifactorial que hace partícipe a la desregulación inmunológica, inflamación sistémica, alteración de neurotransmisores y factores genéticos específicos.

**PALABRAS CLAVE:** Componentes principales; post COVID-19; factores clínicos; factores neuropsicológicos; factores genéticos.

### Abstract

**OBJECTIVE:** This study aimed to examine the principal components contributing to the reduction of sociodemographic, clinical, genetic, psychiatric, and neuropsychological variables in a cohort of adults diagnosed with post-COVID syndrome.

**MATERIALS AND METHODS:** A clinical, descriptive principal components analysis was conducted utilizing a snowball convenience sampling strategy. Participants completed the HADS anxiety and depression questionnaires, the Neuropsi, and a clinical questionnaire adapted from NANHES; targeted gene expression was also evaluated.

**RESULTS:** A total of sixty-five patients were analyzed. The initial measures of central tendency and dispersion (95% CI) for the assessed variables were as follows: anxiety ( $8.33 \pm 5.04$ ), depression ( $5.18 \pm 4.03$ ), memory ( $97.76 \pm 17.30$ ), attention and memory ( $107.21 \pm 31.45$ ), days sick ( $17.55 \pm 18.05$ ), vaccine dose ( $2.73 \pm 0.91$ ), BMI ( $25.75$

<sup>1</sup> Doctor en ciencias en investigación en medicina, SNI Nivel I 2025-2029, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Maestra en ciencias de la salud, Hospital General de Zona 83, Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Michoacán.

<sup>3</sup> Médico internista y endocrinólogo, doctorado en Medicina, Clinical Research Center at Western U Medical Center, Western University of Health Sciences, Pomona, CA, USA.

<sup>4</sup> Médico internista, Unidad de Neurociencias, Hospital Ángeles del Pedregal, Ciudad de México.

<sup>5</sup> Médico internista, Universidad Anáhuac-Mayab, Mérida, Yucatán.

<sup>6</sup> Médico internista, especialista en medicina crítica y anestesiología, jefe de servicio de medicina interna, Hospital General del ISSSTE, Saltillo, Coahuila de Zaragoza.

**Recibido:** enero 2026

**Aceptado:** febrero 2026

### Correspondencia

Víctor Hugo Córdova Pluma  
vhcordova@hugocordova.org

**Este artículo debe citarse como:** Aguilera-Sosa VR, Leija-Alva G, Aguilar-Lázaro P, Alvarado-García AS, Valencia-Gutiérrez MM, Ochoa-Martínez C, Córdova-Pluma VH, Barrera-Cruz RJ, Meneses-Sierra E. Componentes principales del trastorno post COVID-19: ansiedad-depresión, atención-memoria, y expresión génica. Med Int Méx; 2026; 42: e10993.

$\pm 4.26$ ), weight ( $70.30 \pm 14.76$  kg), systolic blood pressure ( $115.24 \pm 17.10$  mmHg), diastolic blood pressure ( $73.70 \pm 11.80$  mmHg), IL-4 ( $0.30 \pm 0.24$ ), IL-1 $\beta$  ( $0.21 \pm 0.27$ ), SOCS3 ( $0.41 \pm 0.31$ ), IL-13 ( $0.28 \pm 0.24$ ), IFNL4 ( $0.24 \pm 0.21$ ), oxygen saturation ( $95.17 \pm 1.59$ ), and days ill ( $17.80 \pm 17.65$ ).

**CONCLUSION:** The findings indicate that neuropsychiatric sequelae following SARS-CoV-2 infection—including anxiety, depression, and cognitive impairment—are of multifactorial origin, implicating immune dysregulation, systemic inflammation, neurotransmitter alterations, and specific genetic factors.

**KEYWORDS:** Principal components; Post COVID-19; Clinical factors; Neuropsychological factors; Genetic factors.

## ANTECEDENTES

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud la mayoría de quienes padecieron la COVID-19 recuperó la salud, aunque algunos aún reportaron síntomas semanas y meses posteriores a la infección, con fluctuaciones de agudización en el tiempo pero remisión al fin; en otros se estableció el cuadro como una constante.<sup>1,2</sup> Esta situación se denomina trastorno post COVID-19, caracterizado por persistencia de signos y síntomas que surgen durante o después de haber padecido la COVID-19, y que permanecen durante tres meses o más.<sup>3</sup>

Cualquier persona que se haya contagiado con el SARS-CoV-2 está en riesgo de padecerla nuevamente; sin embargo, hay factores que influyen en los síntomas: susceptibilidad genética, edad, vía de infección, producción de células y proteínas antiinflamatorias, índice de masa corporal, comorbilidades y las infecciones concurrentes, entre otras.<sup>4,5</sup> Oronsky y colaboradores usan la analogía del trastorno post COVID como el síndrome post sepsis, cuyo mecanismo fisiopatológico se inicia con la infección, seguido de una respuesta antiinflamatoria compensatoria

que lleva a un estado de inmunosupresión post-infecciosa.<sup>6</sup> Los estudios reportan una variedad de síntomas crónicos durante semanas o meses luego de la infección, con mayor frecuencia de índole neurológica, cognitiva o psiquiátrica.<sup>7</sup>

Los síntomas neurológicos de fatiga, deterioro cognitivo y niebla mental son los más reportados, todos con ocurrencia superior a 12 semanas posteriores al diagnóstico.<sup>8,9</sup> Tudoran y su grupo explican que existe un peor pronóstico neurológico del COVID-19 en personas con obesidad y síndrome metabólico, con retardo en la recuperación y mayor probabilidad de trastorno post COVID-19.<sup>10</sup> Sudre y coautores analizaron los síntomas de forma prospectiva en 4182 pacientes con trastorno post COVID-19 y encontraron que el 13.3% padecía síntomas con duración más o menos mayor a 28 días, 4.5% más de 8 semanas y un 2.3% más de 12 semanas. Los síntomas reportados de mayor prevalencia fueron: fatiga, cefalea, disnea y anosmia, con correlato con mayor edad, IMC elevado, y en mujeres.<sup>11</sup> En relación con las vacunas, los datos arrojan un riesgo de 29% menor de post COVID-19, comparado con los no vacunados, pues aumentan la barrera protectora con más de una dosis, y



menores síntomas cognitivos, de mialgia y de trastornos del sueño.<sup>12</sup>

### Genes

La persistencia viral de COVID-19 suele asociarse con desregulación inmunitaria, inflamación crónica y sobreproducción de la tríada interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ).<sup>13</sup> Se ha propuesto un papel para los interferones de tipo I en fases tempranas de la enfermedad y los graves resultados clínicos que se producen en los pacientes. La señalización por interferón de tipo II y NF- $\kappa$ B (particularmente asociada con el TNF) parecen ser las vías de señalización más diferencialmente enriquecidas.<sup>14,15</sup> La inflamación crónica puede provocar daño a los tejidos y contribuir a la persistencia de síntomas de fatiga y dolor muscular.<sup>16</sup>

Las moléculas asociadas con la neuroinflamación son las interleucinas IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-12, IL-3, SOCS3 y TGF alfa.<sup>17,18,19</sup> En el periodo posagudo, los marcadores inflamatorios, como la IL-6, el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y la proteína inducida por interferón (IFN)- $\gamma$  (IP)-10 se asocian con síntomas continuos. En seguimiento a más de 90 días de la IL-6, esta permaneció elevada (1.38; IC95%: 1.07-1.77), el INF- $\gamma$  fue menor 0.70 (IC95%: 0.55-0.91). En estados de enfermedad inflamatoria, relacionada con la inflamación tisular sistémica, la desregulación de IL-6 y TNF- $\alpha$  es potencialmente mortal.<sup>20,21,22</sup> Otras moléculas coligadas son: aumento de la expresión del miARN-21 ( $4.50 \pm 1.03$ ) en comparación con pacientes sin síndrome post COVID-9 ( $12.60 \pm 3.52$ );  $p < 0.0001$ , así como aumento en las concentraciones del transcrito del gen regulador de TGF- $\beta$  ( $0.56 \pm 0.27$  comparado con  $1.83 \pm 0.98$ ).<sup>23</sup>

En el papel que desempeñan las proteínas supresoras de la señalización de citocinas en la regulación inmunitaria se ha descubierto su

asociación con el herpes simple, hepatitis B, hepatitis C, Zika, virus sincitial respiratorio, Ébola, virus de la gripe A y con el SARS-CoV-2. El secuestro, y posterior aumento de la regulación de las proteínas de SOCS posterior a la infección viral, suprime las actividades de señalización JAK-STAT asociadas con menor respuesta antiviral del huésped y con mayor replicación viral.<sup>23,24</sup> Se han estudiado ampliamente dos miembros de la familia de proteínas SOCS, SOCS1 y SOCS3 y sus funciones en la vía de señalización JAK-STAT, que se definen como atenuantes de la señalización del interferón en caso de infección.

La regulación al alza de la proteína SOCS por el SARS-CoV-2, durante las primeras fases de la infección, implica similitud con el SARS-CoV-2, por su organización genómica estrechamente relacionada.<sup>23</sup>

Las alteraciones en el funcionamiento del sistema inmunológico se están considerando posibles factores desencadenantes de los síntomas del trastorno de COVID-19 persistente. Claro está que aún hace falta información útil para entender las relaciones de estos cambios en las proteínas del sistema inmunológico y los síntomas descritos. Por ello, el objetivo de la investigación fue: analizar los principales componentes que permitan acortar la dimensión de las variables sociodemográficas, clínicas, génicas, psiquiátricas y neuropsicológicas de un grupo de adultos con trastorno post-COVID.

### MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio clínico, transversal y analítico de los principales componentes de las variables sociodemográficas, clínicas, génicas, psiquiátricas y neuropsiquiátricas de adultos con trastorno post COVID. *Criterios de inclusión:* pacientes de uno y otro sexo entre 18 y 60 años, con diagnóstico de COVID-19 confirmado con prueba diagnóstica positiva, rápida o PCR, que leyeron y firmaron el consentimiento informado y que

respondieron todas las pruebas y análisis. *Criterios de exclusión*: usuarios que no terminaron el proceso. *Criterios de eliminación*: pacientes que durante el proceso tuvieron signos de enfermedad respiratoria.

Se aplicaron los cuestionarios HADS de ansiedad y depresión, el Neuropsi de atención y memoria, la Guía rápida de COVID-19: gestión de los efectos a largo plazo de la COVID-19 y se realizó la expresión génica de los genes, 5HT, IL4, IL-1b, SOCS3, ILF13 e IFNL4.

### Propiedades psicométricas

- *Escala de Ansiedad y Estrés Hospitalario (HADS) de Zigmond y Snaith*: mide la ansiedad y la depresión, diseñada en escala Likert, con puntuaciones del 0 al 3;  $\alpha = 0.91$  para los 14 reactivos,  $\alpha = 0.81$  para los siete reactivos de depresión, y  $\alpha = 0.87$  para los siete reactivos de ansiedad.<sup>25</sup>
- *Test de evaluación neuropsicológica Neuropsi*: mide funciones cognitivas; tiempo de aplicación de 10 minutos. Sus resultados son cualitativos y cuantitativos. Puntuaciones 1 correctas y 0 incorrectas; puntuación total de 130.<sup>26</sup> El resultado va de normal, leve, moderado a grave; confiabilidad del 0.89 al 0.95.

Los resultados del análisis se muestran en componentes principales y, con base en la Declaración de la Iniciativa STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*), las directrices para la comunicación de estudios observacionales.<sup>27</sup>

La convocatoria se llevó a cabo en la Unidad Lázaro Cárdenas del Instituto Politécnico Nacional, Hospital Rubén Leñero, Hospital de la Mujer, y clínicas de la Secretaría de Salud en Santo Tomás, y en redes sociales. El proceso de evaluación se efectuó en el Centro Interdisciplinario de

Ciencias de la Salud, Unidad Santo Tomás del Instituto Politécnico Nacional.

En la segunda sesión se aplicó el cuestionario sociodemográfico, de antecedentes personales patológicos, cuadro clínico de COVID-19 posterior al diagnóstico y, consecutivamente, se tomó una muestra sanguínea. La definición del síndrome post COVID-19 o COVID-19 largo se tomó de la OMS que apunta: “afección posterior a la COVID-19 en personas con antecedentes de infección probable o confirmada por SARS-CoV-2, tres meses posterior al COVID-19, con síntomas de al menos dos meses y sin relación con otro diagnóstico, o de síntomas de nueva aparición luego de la recuperación inicial de un episodio agudo de COVID-19”.<sup>3,4</sup>

### Extracción de ARNm

Se efectuó con la técnica de TRIzol® Reagent, mezcla de fenoles; para síntesis de ADNc se utilizó el equipo de síntesis “SensiFAST cDNA Synthesis Kit/Bioline”, 4 µL de ARN total para cada muestra. La reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-RT) se determinó con el Taqman Master Cyber Green y el termociclador Techne Prime Pro-48 Real-Time qPCR, mezcla de reacción tipo TaqMan (SensiFAST Probe No-ROX kit/Bioline). Las secuencias de oligos de los cebadores (sentido y antisentido) se diseñaron con el programa Probe Finder versión 2.45 (<http://www.universalprobelibrary.com>). Las muestras se normalizaron con el control endógeno 18s.

### Análisis estadístico

El cálculo de tamaño de muestra se hizo con la fórmula de diferencia de proporciones en el programa Open Epi con los datos reportados: prevalencia del 66% de síndrome post COVID-19, con una muestra de 65 pacientes para un IC95% y potencia del 80%.<sup>28</sup> Para la fase descriptiva de variables cualitativas (sexo,



comorbilidades y características del cuadro clínico) se obtuvieron las frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas, por su distribución libre de acuerdo con la prueba de Kolmogorov-Smirno: edad, peso, IMC, saturación de oxígeno, presión arterial y expresión génica se expresan en medias y desviaciones estándar. Para la búsqueda de reducción de las variables se hizo un análisis de los principales componentes, con el fin de explicar correlaciones en términos de agrupación de factores ocultos. Se utilizaron los programas: Python 3.12.3, Pro Study Software Techne, y OpenEpi versión 3.01.

## RESULTADOS

Se estudiaron 65 pacientes en quienes, inicialmente, se identificaron las medidas de tendencia central y de dispersión (IC95%) de los factores analizados: ansiedad  $8.33 \pm 5.04$ , depresión  $5.18 \pm 4.03$ , memoria  $97.76 \pm 17.30$ , atención y memoria  $107.21 \pm 31.45$ , días enfermo  $17.55 \pm 18.05$ , dosis de vacuna  $2.73 \pm 0.91$ , IMC  $25.75 \pm 4.26$ , peso  $70.30 \pm 14.76$  kg, tensión arterial sistólica  $115.24 \pm 17.10$  mmHg, tensión arterial diastólica  $73.70 \pm 11.80$  mmHg, IL-4:  $0.30 \pm 0.24$ , IL-1b:  $0.21 \pm 0.27$ , SOCS3:  $0.41 \pm 0.31$ ; ILF13:  $0.28 \pm 0.24$ ; IFNL4:  $0.24 \pm 0.21$ , saturación de oxígeno:  $95.17 \pm 1.59$ , días enfermo:  $17.80 \pm 17.65$ .

### Análisis de los principales componentes

En la prueba de adecuación del muestreo de Kaiser-Meyer-Olkin se obtuvo 0.52, en la prueba de esfericidad de Bartlett  $p = 0.0001$ ,  $df = 78$ , y  $\chi^2 = 220.89$ . Al hacer la extracción de las variables, la memoria obtuvo 0.86, atención y memoria 0.85, ansiedad 0.87, depresión 0.87, 5HT 0.74; el gen IL-4: 0.78, el gen IL-1b: 0.72, el gen SOCS3: 0.68; ILF13: 0.68; IFNL4: 0.55, dosis de vacuna: 0.79; IMC: 0.92, y la edad: 0.72. Se eligieron los componentes con una varianza mayor de 1, por lo que se ubicaron

seis componentes, que explican el 77.54%.

### Cuadro 1

En la **Figura 1** se representa la correspondencia interna entre los factores de cada componente: depresión, ansiedad, 5HT, IL4, ILF13, IFNL4, dosis de vacuna, IL-1b, SOCS3, IFNL4, y la edad y se correlacionan con otros componentes. Se eliminaron los factores con puntaje menor a 0.29, por lo que la matriz quedó como se muestra en el **Cuadro 2**.

En el factor 1 se destaca la agrupación de ansiedad y depresión con peso factorial del 0.92 y 0.91, respectivamente. La citocina IL-1b con 0.29, que también se ubica en otros tres factores. En relación con el factor 2 destacan: la agrupación de IL-4 con el mayor peso con 0.87, IL13, IFNL4, y SOCS3, con pesos que van de 0.65 a 0.51 y con el menor peso IL-1b con .39. El tercer factor agrupa procesos cognitivos de: memoria y memoria-atención con 0.90 y 0.92, y con el SOCS3 0.31. El cuarto factor agrupa a la dosis de vacuna con peso con 0.87, y el SOCS3, ILFNL4 e IL-1b, con pesos desde -0.30 a 0.49. En el factor 5 el 5HT con peso factorial 0.81, el SOCS3 0.39, y -0.61 el IL-1b. Por último, el sexto factor, con el IMC, peso = 0.96 y la edad con 0.34

Las reglas del análisis factorial describen que las variables que se repiten en varios factores deben eliminarse para que los elementos quedan agrupados como se apunta en el **Cuadro 3**. La **Figura 2**, en tercera dimensión para los tres componentes principales del trastorno post COVID-19 explica la varianza = 51.3%.

En la **Figura 2** los genes IFNL4, IL1b se asocian con el ILF13, en menor cercanía con los genes SOCS3 e IL4. Estos, a su vez, en la atención y memoria. La dosis de vacuna con el IMC, y la edad, y la ansiedad y la depresión. El mayor nivel de correlación de las variables en el espacio, en los tres factores principales.

Cuadro 1. Total de varianza explicada

Componentes	Valores propios iniciales			Suma de extracción de cargas al cuadrado			Rotación de suma de cuadrados		
	Total	% Varianza	Acumulado %	Total	% Varianza <sup>a</sup>	Acumulado %	Total	% Varianza <sup>a</sup>	Acumulado %
1	2.48	19.07	19.07	2.48	19.07	19.07	2.00	15.35	15.35
2	2.33	17.94	37.02	2.33	17.94	37.02	1.97	15.15	30.50
3	1.86	14.29	51.30	1.86	14.29	51.30	1.95	14.96	45.46
4	1.30	10.00	61.31	1.30	10.00	61.31	1.72	13.22	58.68
5	1.00	8.47	69.78	1.10	8.47	69.78	1.34	10.27	68.95
6	1.01	7.76	77.54	1.01	7.76	77.54	1.12	8.59	77.54

Nota: Se eliminaron los factores 7 a 12 por obtener valores totales menores de 0.10.

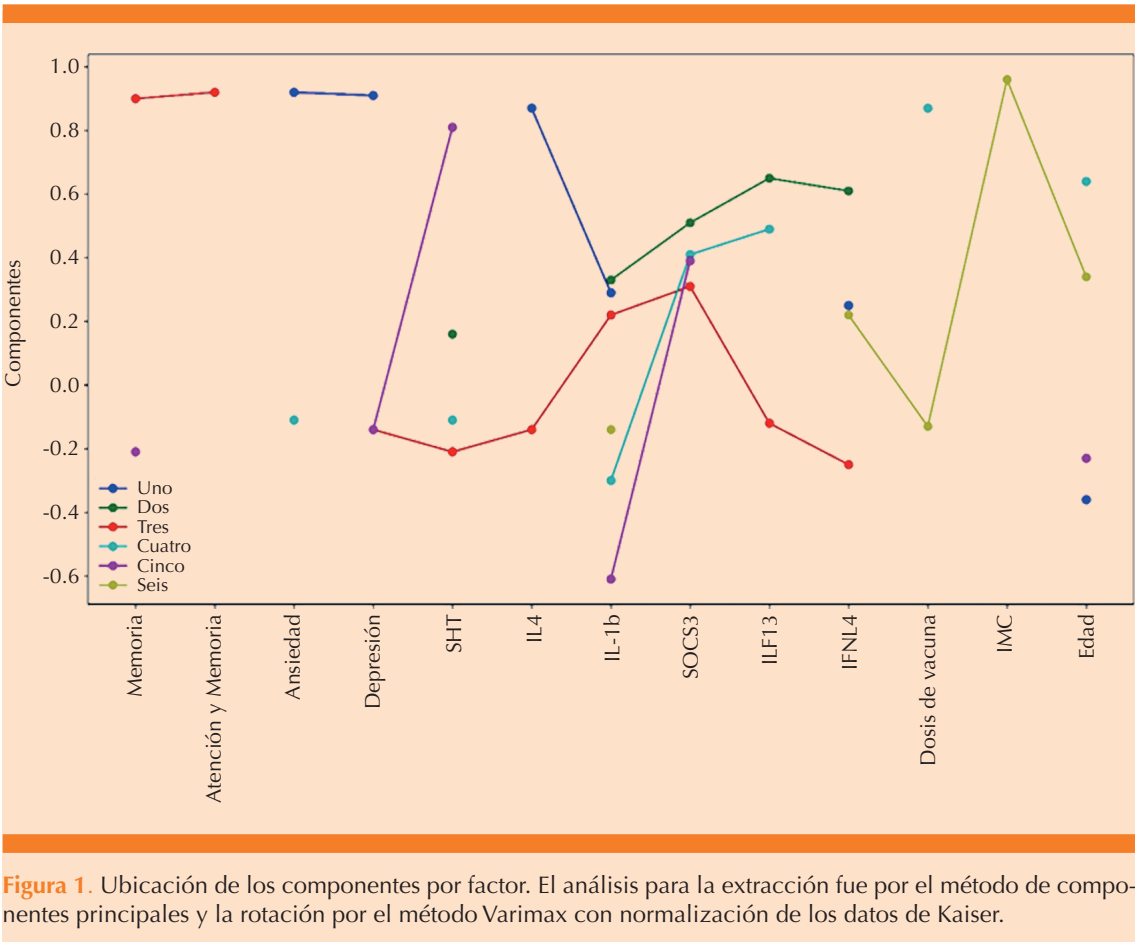
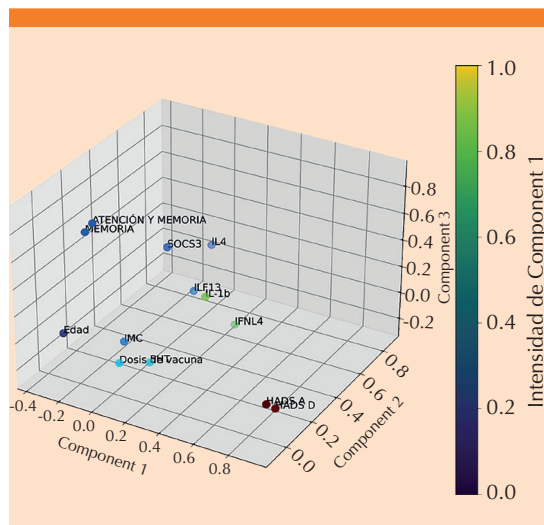


Figura 1. Ubicación de los componentes por factor. El análisis para la extracción fue por el método de componentes principales y la rotación por el método Varimax con normalización de los datos de Kaiser.



**Cuadro 2.** Matriz de componentes rotados con pesos factoriales superiores a.<sup>29</sup>

Factores	Componentes					
	Uno	Dos	Tres	Cuatro	Cinco	Seis
Memoria			0.90			
Atención y memoria			0.92			
Ansiedad	0.92					
Depresión	0.91					
5HT					0.81	
IL4		0.87				
IL-1b	0.29	0.33		-0.30	-0.61	
SOC33		0.51	0.31	0.41	0.39	
ILF13		0.65		0.49		
IFNL4		0.61				
Dosis de vacuna				0.87		
IMC						0.96
Edad	-0.36			0.64		0.34

**Figura 2.** Componentes rotados de los tres factores principales. Nota: el mayor nivel de correlación de las variables en el espacio, en los tres factores principales.

## DISCUSIÓN

El componente 1 está constituido por ansiedad-depresión, elevación de la IL-1 $\beta$ , como lo confirman Jones y colaboradores, quienes en modelos con ratones encontraron que al inducir estrés agudo aumentaba el tiempo en la inmunoreactividad de la IL-1 $\beta$  y la expresión de ARNm dentro del giro dentado del hipocampo dorsal. Al administrar morfina sistémica disminuye la expresión de IL-1 $\beta$  en el hipocampo, inducida por el estresor agudo.<sup>29</sup> Durante la pandemia Mazza reportó que la prevalencia de ansiedad y depresión en supervivientes de cuadros agudos de COVID19 fue del 31 al 42%.<sup>30</sup> Por su parte, Ye comunicó la desregulación sistémica de las citocinas IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$ , CXCL10, y CCL2 durante y después de la infección.<sup>31</sup> Huang encontró que a mayor desregulación de citocinas

Cuadro 3. Matriz de componentes rotados con eliminación de variables repetidas

Factores	Componentes					
	Uno Emociones	Dos Sistema Inmune	Tres Procesos neu- ropsicológicos	Cuatro Vacuna y edad	Cinco Neurotransmisores y sistema inmune	Seis Índice de masa corporal
Memoria			0.90			
Atención y Memoria			0.92			
Ansiedad	0.92					
Depresión	0.91					
5HT					0.81	
IL4		0.87				
IL-1b					-0.61	
SOCS3		0.51				
ILF13		0.65				
IFNL4		0.61				
Dosis de vacuna				0.87		
IMC						0.96
Edad				0.64		

peor pronóstico de pacientes con COIVD19. Esto pudiera significar que quizá tuvieron una elevación de la IL-1β como respuesta inflamatoria sistémica por la infección y, de manera secundaria, una desregulación asociada con el estrés debido a los cuadros agudos o mortales de la infección por COVID-19.<sup>32</sup> Se carece de reportes que correlacionen la ansiedad y la depresión con la desregulación del IFNL4, aunque sí se ha comunicado su desregulación en pacientes con infecciones virales, como virus de la hepatitis C o el VIH.<sup>33,34</sup>

El componente 2 describe la desregulación de todos los genes, lo que concuerda con lo descrito por Low en su metanálisis donde las citocinas IL-1β, IL-6 y TNF-α intervienen en procesos cognitivos complejos a través de la neuromodulación, los sistemas de segundos mensajeros en las neuronas, la neurogénesis y la plasticidad sináptica.<sup>24</sup> Por ello, su desregulación puede influir en la síntesis, secreción y recaptación de muchos neurotransmisores

centrales: noradrenalina, dopamina, glutamato, serotonina, GABA y la acetilcolina, así como en la expresión de varios neuropéptidos en distintas áreas cerebrales que explican trastornos de depresión, ansiedad y lentitud mental o “niebla cerebral”.<sup>35</sup> A pesar de ello poco se ha descrito acerca de SOCS3 e INFL4 como moduladores del sistema inmunológico y su participación en la depresión, ansiedad, trastornos de la memoria, atención, y niebla mental.

Los componentes 3, 4 y 5 están enlazados y muestran una correlación entre alteraciones de la memoria, ansiedad y depresión asociadas con desregulación de 5HT, INFL4 y SOCS3. Arbula reportó que el 61% de los pacientes analizados tuvieron alteraciones en la memoria y en el ámbito emocional, lo que indica una compleja interacción entre factores genéticos, cognitivos y emocionales.<sup>36</sup> Wong describió la asociación entre el síndrome post COVI-19 y la disminución de la serotonina, provocada por la tormenta de citocinas donde el INF-I disminuye la serotonina





mediante tres mecanismos: disminución de la absorción intestinal de triptófano; la hiperactivación plaquetaria y la trombocitopenia, que afectan el almacenamiento de serotonina y el aumento del recambio de serotonina mediado por la mono amino oxidasa.<sup>37</sup> La disminución de serotonina periférica, a su vez, impide la actividad del nervio vago y, por lo tanto, deteriora las respuestas del hipocampo y la memoria.

Estos hallazgos aportan una posible explicación de los síntomas neurocognitivos asociados con la persistencia viral en el COVID largo. En relación con el SOCS3 y al INFL4, conocidos como moduladores de la respuesta inflamatoria secundaria a infecciones virales, cuando se alteran con un incremento en la activación del INF- I, INF-II o INFIII o en el sistema JAK-STAT aumenta aún más el ciclo en la disminución de serotonina y otros neurotransmisores. Esto explica las alteraciones en la memoria, la ansiedad y la depresión. En el componente 6 se conjuntan el IMC, la edad y las dosis de vacuna. Es importante asociarlos con la obesidad y su relación con el COVID-19, que al ser la primera una enfermedad crónica, caracterizada por hipertrofia e hiperplasia excesivas del tejido adiposo, que genera un estado inflamatorio crónico, una respuesta inmunitaria disfuncional y retardada<sup>38</sup> que, cuando se combina con la COVID-19, incrementa la mortalidad, asociada con la edad avanzada y las comorbilidades relacionadas de diabetes mellitus o hipertensión arterial sistémica<sup>39</sup> que, a su vez, incrementan el riesgo de requerir oxígeno suplementario o intubación orotraqueal hasta en un 65.6% y hasta 2.7% la mortalidad.<sup>41,42</sup> Esto puede explicar la persistencia en IL-1 $\beta$  y los trastornos de ansiedad, depresión y alteraciones en la memoria. En el estudio que aquí se reporta todos los pacientes tenían, mínimo, dos dosis de las distintas vacunas. En México, a mayor cantidad de dosis menos casos de ansiedad, depresión y alteraciones en la memoria. Esto concuerda con el estudio de cohorte de Català,

quien reporta que la vacunación es un factor protector de COVID-19 largo con una razón de momios de 0.54 (IC95%: 0.44-0.67).<sup>42</sup>

Los posibles mecanismos etiológicos de las secuelas neuropsiquiátricas de la infección tienen una base multifactorial y sinérgica. Por un lado, los efectos directos de la infección viral en el sistema nervioso central, las alteraciones fisiológicas a los neurotransmisores, la respuesta inflamatoria y la reacción del sistema inmunitario; por el otro, la repercusión psicológica de una nueva enfermedad potencialmente mortal y el estigma clínico-social podrían estar implicados en el proceso etiológico.

### Criterios éticos

El protocolo de este estudio fue analizado y aprobado por el Comité de ética en investigación del Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud Unidad Santo Tomás, con número de registro: CONBIOÉTICA-09-CEI-019-20170731.

### CONCLUSIÓN

La evidencia sugiere que las secuelas neuropsiquiátricas observadas luego de la infección por COVID-19, como la ansiedad, la depresión y las alteraciones cognitivas, tienen un origen multifactorial que hace partícipe a la desregulación inmunológica y a la inflamación sistémica, como la alteración de neurotransmisores y factores genéticos específicos. Además, afecciones como la obesidad, la edad avanzada y las comorbilidades incrementan el riesgo y la gravedad de estas complicaciones. La vacunación, por su parte, es un factor protector relevante que disminuye la incidencia de síntomas neuropsiquiátricos y cognitivos en los supervivientes de la COVID-19. Por tanto, la comprensión integral de estos mecanismos es fundamental para diagnosticar, tratar y prevenir las secuelas, a largo plazo, asociadas con la infección.

## REFERENCIAS

- Organización Mundial de la Salud. Enfermedad por coronavirus (COVID-19): afección posterior a la COVID-19. Who.int. [https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition)
- Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billig Rose E, et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network — United States, march–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69 (30): 993–98. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1>
- Organización Mundial de la Salud. Post COVID-19 condition (Long COVID). Who.int. <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>
- Organización Mundial de la Salud. Brote de enfermedad por el Coronavirus (COVID-19). Paho.org. <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus/brote-enfermedad-por-coronavirus-covid-19>
- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *bioRxiv* 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.01.27.21250617>
- Oronsky B, Larson C, Hammond TC, Oronsky A, et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol* 2023; 64 (1): 66–74. <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3>
- Salinas Velastegui VG, Ortiz Martínez JA, Sisalema Bonito KE, Zambrano Moncayo KM. Síndrome post COVID, revisión de la literatura. *Medicinas UTA* 2023; 7 (4). <http://dx.doi.org/10.31243/mdc.uta.v7i4.2229>
- Lechner-Scott J, Levy M, Hawkes C, Yeh A, Giovannoni G. Long COVID or post COVID-19 syndrome. *Mult Scler Relat Disord* 2021; 55 (103268): 103268. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2021.103268>
- Ceban F, Ling S, Lui L, Lee MW, et al. Fatigue and cognitive impairment in post COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity* 2022; 101: 93–135. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020>
- Tudoran C, Tudoran M, Cut TG, Lazureanu VE, et al. The impact of metabolic syndrome and obesity on the evolution of diastolic dysfunction in apparently healthy patients suffering from post-COVID-19 syndrome. *Biomedicines* 2022; (7): 1519. <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines10071519>
- Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 2021; 27 (4): 626–31. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>
- Gao P, Liu J, Liu M. Effect of COVID-19 vaccines on reducing the risk of long COVID in the real world: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19 (19): 12422. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph191912422>
- Mohandas S, Jagannathan P, Henrich TJ, Sherif ZA, et al. Immune mechanisms underlying COVID-19 pathology and post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *Elife* 2023; 12. <http://dx.doi.org/10.7554/eLife.86014>
- Talla A, Vasaikar SV, Szeto GL, Lemos MP, et al. Persistent serum protein signatures define an inflammatory subcategory of long COVID. *Nat Commun* 2023; 14 (1): 3417. <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-023-38682-4>
- Espín E, Yang C, Shannon CP, Assadian S, et al. Cellular and molecular biomarkers of long COVID: a scoping review. *EBioMedicine* 2023; 91 (104552): 104552. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104552>
- Kopplin N, Garcia A, Reczek A, Wilkinson K, et al. Post-acute sequelae of COVID-19 and longitudinal antibody levels in a community-based cohort. *PloS One* 2023; 18 (9): e0291259. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0291259>
- Chou SH-Y, Beghi E, Helbok R, Moro E, et al. Global incidence of neurological manifestations among patients hospitalized with COVID-19-A report for the GCS-NeuroCOVID consortium and the ENERGY consortium. *JAMA Netw Open* 2021; 4 (5): e2112131. <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.12131>
- Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. *Acta Neurol Scand* 2020; 142 (1): 14–22. <http://dx.doi.org/10.1111/ane.13266>
- Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med* 2020; 26 (10): 1636–43. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-1051-9>
- Peluso MJ, Sans HM, Forman CA, Nylander AN, et al. Plasma markers of neurologic injury and inflammation in people with self-reported neurologic postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2022; 9 (5): e200003. <http://dx.doi.org/10.1212/NXI.0000000000200003>
- Cho A, Muecksch F, Schaefer-Babajew D, Wang Z, et al. Anti-SARS-CoV-2 receptor-binding domain antibody evolution after mRNA vaccination. *Nature* 2021; 600 (7889): 517–22. <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-021-04060-7>
- Pretorius E, Vlok M, Venter C, Bezuidenhout JA, et al. Persistent clotting protein pathology in Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20 (1): 172. <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-021-01359-7>
- Ali M, Abdullah F, Naveed A, Ahmed SM, et al. Role of circulatory miRNA-21 and associated signaling pathways in the pathogenesis of pulmonary fibrosis among individuals recovered after COVID-19 infection. *Human Gene* 2022; 34 (201093): 201093. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humgen.2022.201093>
- Low ZY, Wen Yip AJ, Chow VTK, Lal SK. The suppressor of cytokine signalling family of proteins and their potential impact on COVID-19 disease progression. *Rev Med Virol* 2022; 32 (3): e2300. <http://dx.doi.org/10.1002/rmv.2300>



25. Barriguete Meléndez JA, Pérez Bustinzar AR, Vega Morales RI de la, Barriguete Chávez-Peón P, et al. Validación de la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión en población mexicana con trastorno de la conducta alimentaria. *Rev Mex Trastor Aliment* 2017; 8 (2): 123-30. [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2007-15232017000200123&lng=es&tIng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-15232017000200123&lng=es&tIng=es).
26. Ostrosky-Solis F, Ardila A, Rosselli M. Evaluación del funcionamiento cognoscitivo. *Neuropsi: Evaluación Neuropsicológica Breve en Español México*. ed. México: El Manual Moderno 2019; 100-117.
27. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, et al. Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Gac Sanit* 2008; 22 (2): 144-50. <http://dx.doi.org/10.1157/13119325>
28. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaiguen A, Beauflis E, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *CMI* 2021; 27 (2): 258-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.052>
29. Jones ME, Lebonville CL, Barrus D, Lysle DT. The role of brain interleukin-1 in stress-enhanced fear learning. *Neuropsychopharmacology* 2015; 40 (5): 1289-96. <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2014.317>
30. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun* 2020; 89: 594-600. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.037>
31. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm in COVID-19. *J Infect* 2020; 80 (6): 607-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
32. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 (10223): 497-506. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
33. Aka PV, Kuniholm MH, Pfeiffer RM, Wang AS, et al. Association of the IFNL4-ΔG allele with impaired spontaneous clearance of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 2014; 209 (3): 350-54. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jit433>
34. Franco S, Aparicio E, Parera M, Clotet B, et al. IFNL4 ss469415590 variant is a better predictor than rs12979860 of pegylated interferon-alpha/ribavirin therapy failure in hepatitis C virus/HIV-1 coinfecting patients. *AIDS* 2014; 28 (1): 133-6. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.000000000000052>
35. Low RN, Low RJ, Akrami A. A review of cytokine-based pathophysiology of Long COVID symptoms. *Front Med (Lausanne)* 2023; 10. <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2023.1011936>
36. Arbula S, Pisanu E, Bellavita G, Menichelli A, et al. Insights into attention and memory difficulties in post-COVID syndrome using standardized neuropsychological tests and experimental cognitive tasks. *Sci Rep* 2024; 14 (1): 4405. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-024-54613-9>
37. Wong AC, Devason AS, Umana IC, Cox TO, et al. Serotonin reduction in post-acute sequelae of viral infection. *Cell* 2023; 186 (22): 4851-67.e20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2023.09.013>
38. Landecho MF, Marin-Oto M, Recalde-Zamacona B, Bilbao I, et al. Obesity as an adipose tissue dysfunction disease and a risk factor for infections – Covid-19 as a case study. *Eur J Intern Med* 2021; 91: 3-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2021.03.031>
39. Gammone MA, D'Orazio N. COVID-19 and obesity: Overlapping of two pandemics. *Obes Facts* 2021; 14 (6): 579-85. <http://dx.doi.org/10.1159/000518386>
40. Longmore DK, Miller JE, Bekkering S, Saner C, et al. Diabetes and overweight/obesity are independent, nonadditive risk factors for in-hospital severity of COVID-19: An international, multicenter retrospective meta-analysis. *Diabetes Care* 2021; 44 (6): 1281-90. <http://dx.doi.org/10.2337/dc20-267>
41. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)* 2020; 28 (7): 1195-99. <http://dx.doi.org/10.1002/oby.22831>
42. Català M, Mercadé-Besora N, Kolde R, Trinh NTH, et al. The effectiveness of COVID-19 vaccines to prevent long COVID symptoms: staggered cohort study of data from the UK, Spain, and Estonia. *Lancet Respir Med* 2024; 12 (3): 225-36. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(23\)00414-9](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(23)00414-9)