



UNIVERSIDAD POLITÉCNICA SALESIANA

SEDE GUAYAQUIL

CARRERA DE INGENIERÍA EN BIOTECNOLOGÍA

**REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS DE LA ASOCIACIÓN ENTRE EL
POLIMORFISMO RS1800795 EN EL GEN IL-6 Y EL RIESGO DE ENFERMEDADES
CRÓNICAS**

Trabajo de titulación previo a la obtención del

Título de Ingeniera en Biotecnología

AUTORAS: DAMARYS ARIANNA CORDERO TORRES

NAOMI LILIANA CUENCA DELGADO

TUTORA: PhD. BRENDA PATRICIA LÓPEZ ULLOA

Guayaquil - Ecuador

2025

**CERTIFICADO DE RESPONSABILIDAD Y AUTORÍA DEL TRABAJO DE
TITULACIÓN**

Nosotras, **Damarys Arianna Cordero Torres** con documento de identificación N° 0928999739 y **Naomi Liliana Cuenca Delgado** con documento de identificación N° 0932320906; manifestamos que:

Somos las autoras y responsables del presente trabajo; y, autorizamos a que sin fines de lucro la Universidad Politécnica Salesiana pueda usar, difundir, reproducir o publicar de manera total o parcial el presente trabajo de titulación.

Guayaquil, 13 de febrero del año 2025

Atentamente,



Damarys Arianna Cordero Torres

CI: 0928999739



Naomi Liliana Cuenca Delgado

CI: 0932320906

**CERTIFICADO DE CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR DEL TRABAJO DE
TITULACIÓN A LA UNIVERSIDAD POLITÉCNICA SALESIANA**

Nosotras, **Damarys Arianna Cordero Torres** con documento de identificación N° 0928999739 y **Naomi Liliana Cuenca Delgado** con documento de identificación N° 0932320906, expresamos nuestra voluntad y por medio del presente documento cedemos a la Universidad Politécnica Salesiana la titularidad sobre los derechos patrimoniales en virtud de que somos autoras del trabajo de titulación: **REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS DE LA ASOCIACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO RS1800795 EN EL GEN IL-6 Y EL RIESGO DE ENFERMEDADES CRÓNICAS**, el cual ha sido desarrollado para optar por el título de: *Ingeniera en Biotecnología*, en la Universidad Politécnica Salesiana, quedando la Universidad facultada para ejercer plenamente los derechos cedidos anteriormente.

En concordancia con lo manifestado, suscribimos este documento en el momento que hacemos la entrega del trabajo final en formato digital a la Biblioteca de la Universidad Politécnica Salesiana.

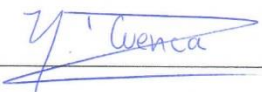
Guayaquil, 13 de febrero del año 2025

Atentamente,



Damarys Arianna Cordero Torres

CI: 0928999739



Naomi Liliana Cuenca Delgado

CI: 0932320906

CERTIFICADO DE DIRECCIÓN DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Yo, **Brenda Patricia López Ulloa** con documento de identificación N° 0960450922, docente de la Universidad Politécnica Salesiana, declaro que bajo mi tutoría fue desarrollado el trabajo de titulación: **REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS DE LA ASOCIACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO RS1800795 EN EL GEN IL-6 Y EL RIESGO DE ENFERMEDADES CRÓNICAS**, realizado por **Damarys Arianna Cordero Torres** con documento de identificación N° 0928999739 y **Naomi Liliana Cuenca Delgado** con documento de identificación N° 0932320906, obteniendo como resultado final el trabajo de titulación bajo la opción Trabajo Experimental que cumple con todos los requisitos determinados por la Universidad Politécnica Salesiana.

Guayaquil, 13 de febrero del año 2025

Atentamente,



PhD. Brenda Patricia López Ulloa

CI: 0960450922

Dedicatoria Damarys Cordero

En primer lugar y con profunda gratitud, dedico esta tesis a Dios, por haberme brindado a su manera, salud, paciencia, sabiduría e inteligencia necesaria para alcanzar y cumplir con un propósito más, y sobre todo por permitirme contar con una increíble familia.

A mi mamá, Victoria, por ser la calma en la tormenta y mi faro en la oscuridad, por demostrarme su amor a través de su sacrificio, apoyo inagotable mediante su compañía y ayuda eterna en todo momento de mi vida.

A mi papá, Hugo, por ser la roca fuerte en quien apoyarme para cumplir mis sueños, por ser el de las palabras correctas para superar los obstáculos, por brindarme su apoyo inexplicable y herramientas suficientes en toda esta fascinante etapa.

A mis hermanos, Hugo y Omar, por brindarme su compañía y alegría en mis logros, por compartir mis malos momentos, y por ofrecerme siempre su ayuda para satisfacer mis ideas anheladas.

A mi abuelita, Norma, por ser la tranquilidad en medio del caos, por impulsarme a alcanzar mis metas, y por enseñarme a realizar cada cosa y vivir cada momento con amor.

A mi padrino, Miguel, por no dudar en ninguno momento en mis capacidades y por estar siempre dispuesto a cubrir y solventar mis necesidades, y por brindarme su ayuda infinita en todo mi camino académico.

A las personas que aportaron con su alegría a mis momentos difíciles, que me brindaron apoyo, tranquilidad y motivación, Claudia, Ronny y Emily.

Dedicatoria Naomi Cuenca

Dedico esta tesis, desde el mismo amor puro que me demostró, a mi Tita, Teresa Olave, una persona que no tuvo la oportunidad de acceder a la educación como la tuvimos mis hermanos y yo, pero que siempre nos repitió “*el regalo más grande que pueden darle sus padres, es la educación*”, con dicho recuerdo, dedico este proyecto a mis padres, Gustavo y Liliana, sin su esfuerzo y amor desmedido no estuviera logrando uno más de mis objetivos, gracias a ellos aprendí a aprovechar las oportunidades, a mi papá porque me enseñó la importancia de cometer errores y corregirlos, la perfección no es el único camino con su frase “*lo perfecto es enemigo de lo bueno*”.

A mi mamá, a quien le dedico cada uno de mis logros, porque es todos los sinónimos de la palabra “apoyo” en mi vida, por ser el significado de amor y dedicación, mi más grande fuente de inspiración, siempre voy a querer ser como ella, aunque me diga constantemente que debo ser, incluso, mejor, a mi mayor orgullo, le dedico esta tesis y todos los proyectos futuros.

A mis hermanos, Boris y Arianna, mi significado de perseverancia, siempre han sido un ejemplo, las palabras son inagotables cuando se trata de expresar lo orgullosa que me siento de tenerlos en mi vida, gracias por siempre creer en mí, por abrirme camino y aconsejarme.

A mis padrinos, mi papi Cocho y mi tía Norys, por su cuidado y amor, por estar desde mi primer día en la escuela, jamás hacerme sentir sola y convertirse en mis padrinos eternos, gracias por preguntarme cómo iba en los estudios siempre y demostrarme interés sincero.

A las personas más importantes que conocí en las aulas de la universidad, Ashley, Ronny y Daniel por ser diversión, apoyo, amistad, amor y tranquilidad, a mi hermano de corazón Alejandro Palomeque que, aunque nunca entiende de mis temas de ciencia, siempre está presto a escucharme y recalcar mis virtudes, quien anheló este momento incluso más que yo.

Agradecimientos Damarys Cordero

Expreso un sentido agradecimiento a las personas que contribuyeron a la ejecución de este trabajo de investigación. De manera análoga a una PCR, donde cada uno de los componentes son primordiales para amplificar una secuencia de ADN, así también, cada persona fue fundamental en este proceso.

Agradezco a la Universidad Politécnica Salesiana por proporcionar las herramientas necesarias para completar y fortalecer mi formación académica y lograr su compromiso con la excelencia, actuando como el termociclador que instaura las condiciones óptimas para la reacción.

A mi tutora, PhD. Brenda López Ulloa, por su infinito apoyo y consejos a lo largo de todo este proceso maravilloso, por ser guía en la síntesis de conocimientos con la finalidad de conseguir los mejores resultados, tal y como actúa una ADN polimerasa.

A mi compañera de tesis, Naomi Cuenca, por actuar como un cebador inicial, complementando, colaborando y ayudando a conseguir un excelente trabajo, y sobre todo por estar dispuesta a aprender algo desde cero.

Al director de carrera de Biotecnología, PhD. José Ballesteros Lara, por brindarme el soporte, guía y apoyo a lo largo de mi formación universitaria, tal como interviene un buffer de reacción.

Agradezco profundamente a cada uno de los docentes, quienes actuaron como los oligonucleótidos, diseñando las secuencias iniciales y brindando los recursos y consejos fundamentales para crecer personal y profesionalmente, sin duda, sus enseñanzas serán base para enfrentar la siguiente etapa.

Agradecimientos Naomi Cuenca

Con profundo amor agradezco a Dios por permitirme llegar hasta este punto, porque, aunque el camino ha estado lleno de obstáculos, siempre me demuestra que soy capaz de superar cada uno de ellos y que en el transcurso existen personas que son el oasis en medio de un desierto.

Expreso mi agradecimiento a mis padres por confiar mi educación a la Comunidad Salesiana, porque mi educación se ha basado en la filosofía de Don Bosco, de quien aprendí el verdadero significado de ser un buen cristiano y honrado ciudadano, palabras que van más allá de las aulas y calan en el corazón, con ello mi gratitud se extiende a la Universidad Politécnica Salesiana, una institución que se convirtió en un segundo hogar y cuatro años de mi vida están grabados en cada uno de los pasillos, aulas y laboratorios de mi alma máter.

Dentro de estos espacios conocí a profesores que fueron mi inspiración y motivación para convertirme en una profesional, gracias a ellos por sus consejos compartidos. Una muy especial mención de agradecimiento a mi tutora de tesis, PhD. Brenda López, quien ha sido un apoyo constante para llevar a cabo este proyecto, que además de cumplir su deber como docente, cumple con ser una fuente inagotable, no solo de conocimiento, sino de motivación, apoyo, risas y amor, porque no me cabe duda de que un ser humano como ella está lleno de amor y dedicación.

Agradezco al director de carrera, PhD. José Luis Ballesteros, por brindarnos el espacio como estudiantes dentro de la carrera y apostar por el futuro de la Biotecnología, por despertar el espíritu investigativo que no sabía que guardaba dentro de mí.

Gracias a mi compañera de tesis, Damarys Cordero, porque nunca bajó la guardia y siempre tuvo claro el objetivo, este proyecto no se habría logrado sin su compañía, dedicación y responsabilidad, siempre dispuesta a ir por más.

Resumen

Las enfermedades crónicas son afecciones no transmisibles que perduran a lo largo del tiempo, estas enfermedades han sido causadas por el consumo de alimentos pocos saludables, drogas y baja actividad física, por lo que, la OMS señala que en Latinoamérica este tipo de enfermedades son la principal causa de muerte. En los últimos años, investigaciones científicas han identificados factores de riesgo sin ninguna relación con el estilo de vida de las personas, por el contrario, tiene vínculo con el proceso inflamatorio causado por variantes genéticas en interleucinas, tal es el caso del polimorfismo -174 G/C (rs1800795) en la región promotora del gen *IL-6*.

El polimorfismo rs1800795 se ha asociado con un elevado riesgo de padecer enfermedades crónicas en conjunto con la frecuencia genotípica que se evidencia en el polimorfismo G-174C. El objetivo fue revisar sistemáticamente en bases de datos PubMed, Redalyc, Scielo, ScienceDirect, Springer, Web of Science y ProQuest para obtener estudios pertinentes. Se calcularon el Odds Ratio y los intervalos de confianza del 95% para establecer la relación entre el polimorfismo -174 G>C y el riesgo de enfermedades crónicas. Se emplearon la prueba Q o de Cochran basada en la prueba Chi-cuadrado y el estadístico I^2 para establecer la heterogeneidad entre los estudios incorporados.

Los resultados mostraron diferencias significativas en las frecuencias genotípicas, evidenciándose que el *IL-6*-174 GG del polimorfismo rs1800795 se asocia con un mayor riesgo de padecer diversas enfermedades crónicas, en menor riesgo el genotipo CC con enfermedades metabólicas y el GC actúa como protector ante diversas patologías crónicas.

Palabras claves: Enfermedades crónicas; Polimorfismo -174 G/C; Polimorfismo rs1800795; Gen *IL-6*; Frecuencia genotípica; Metaanálisis, Susceptibilidad.

Abstract

Chronic diseases are non-transmissible conditions that last over time, these diseases have been caused by the consuming of unhealthy food, drugs and low physical activity, therefore, the WHO points out that in Latin America this type of diseases are the main cause of death. In recent years, scientific research has identified risk factors unrelated to the lifestyle of individuals but rather linked to the inflammatory process caused by genetic variations in interleukins, such is the case of the -174 G/C polymorphism (rs1800795) in the promoter region of the *IL-6* gene.

The rs1800795 polymorphism has been associated with an elevated risk of chronic diseases in conjunction with the allele frequency evident in the G-174C polymorphism. The objective was to systematically review databases such as PubMed, Redalyc, Scielo, ScienceDirect, Springer, Web of Science and ProQuest for relevant studies. Odds ratios and 95% confidence intervals were calculated to establish the relationship between the -174 G>C polymorphism and the risk of chronic diseases. The Q or Cochran's test based on the Chi-square test and the I^2 statistic were used to establish heterogeneity among the incorporated studies.

The results evidenced significant differences in genotypic frequencies, demonstrating that the *IL-6*/174 GG of the rs1800795 polymorphism is associated with an increased risk of suffering from several chronic diseases, the CC genotype with metabolic diseases at lower risk and the GC as a protector against several chronic pathologies.

Keywords: Chronic diseases; -174 G/C polymorphism; rs1800795 polymorphism; *IL-6* gen; Genotypic frequency; Meta-analysis; Susceptibility.

Índice de Contenido

Capítulo I	1
1. Antecedentes	1
1.1. Introducción.....	1
1.2. Planteamiento del problema	3
1.3. Justificación.....	4
1.4. Objetivos.....	6
1.5. Hipótesis	6
Capítulo II	7
2. Fundamentos Teóricos	7
2.1. Marcadores genéticos	7
2.2. Citocinas	8
2.3. Interleucina-6.....	9
2.4. Polimorfismo rs1800795 del gen <i>IL-6</i> y su asociación con enfermedades crónicas ...	11
2.5. Mecanismo de interacción del polimorfismo rs1800795 del gen <i>IL-6</i>	13
2.6. Enfermedades crónicas en Latinoamérica	15
2.7. Diagnóstico de enfermedades crónicas.....	18
2.8. Detección molecular de polimorfismo rs1800795 en gen <i>IL-6</i>	19
Capítulo III.....	21

3. Metodología	21
3.1. Estrategia metodológica	21
3.2. Búsqueda de literatura	22
3.3. Análisis estadístico	23
Capítulo IV.....	25
4. Resultados y Discusión.....	25
4.1. Selección de estudios.....	25
4.2. Análisis bibliométrico.....	27
4.3. Resultados de la revisión	28
4.4. Discusión	41
Capítulo V	48
5. Conclusiones y Recomendaciones.....	48
5.1. Conclusiones.....	48
5.2. Recomendaciones	49
6. Referencias Bibliográficas.....	50

Abreviaturas

ACV	Accidente cerebrovascular
C	Citosina
CE	Casos experimentales
EC	Enfermedades crónicas
ELISA	Ensayo de inmunoadsorción ligado a enzima
ENT	Enfermedades crónicas no transmisibles
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
ERC	Enfermedad renal crónica
G	Guanina
IL	Interleucina
IL-6	Interleucina 6
IFN	Interferones
LCR	Líquido cefalorraquídeo
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
qPCR	Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real
RFLP	Fragmentos de restricción de longitud polimórfica
SNP	Polimorfismos de un solo nucleótido
TNF	Factor de necrosis tumoral

Índice de Figuras

Figura 1. Marcadores genéticos en humanos.....	7
Figura 2. Rol de la interleucina-6 en el cuerpo humano.....	10
Figura 3. Asociación de polimorfismo rs1800795 con inflamación de páncreas..	12
Figura 4. Mecanismo de interacción del polimorfismo -174 G/C del gen <i>IL-6</i>	14
Figura 5. Diagrama de flujo PRISMA 2020 para revisiones sistemáticas que incluyeron búsquedas únicamente en bases de datos y registros.	26
Figura 6. Gráfico de visualización de relaciones de información Scopus con la búsqueda “Polymorphism rs1800795 AND IL-6 NOT Europe NOT Asia”	27
Figura 7. Forest Plot de las enfermedades crónicas asociadas con el polimorfismo -174 G/C del gen <i>IL-6</i> (GC vs CC).....	30
Figura 8. Forest Plot de las enfermedades crónicas asociadas con <i>IL-6</i> -174 G>C (GC vs GG).34	
Figura 9. Forest Plot de las enfermedades crónicas asociadas con <i>IL-6</i> -174 G>C (GG vs CC). 38	
Figura 10. Funnel Plot de las enfermedades crónicas asociadas con <i>IL-6</i> -174 G>C (GC, CC y GG).	39
Figura 11. Diagrama de Sankey de las enfermedades crónicas asociadas con <i>IL-6</i> -174 G>C (GC, CC y GG).	40

Índice de Tablas

Tabla 1. Distribución de la frecuencia genotípica GC vs CC del polimorfismo -174 G>C del gen <i>IL-6</i> en pacientes con enfermedades crónicas y controles sanos.	28
Tabla 2. Modelo de efecto aleatorios en relación con la frecuencia genotípica (GC vs CC).....	29
Tabla 3. Cuantificación y test de heterogeneidad en relación con la frecuencia genotípica (GC vs CC).....	29
Tabla 4. Distribución de la frecuencia genotípica GC vs GG del polimorfismo -174 G>C del gen <i>IL-6</i> en pacientes con enfermedades crónicas y controles sanos.	31
Tabla 5. Modelo de efecto aleatorios en relación con la frecuencia genotípica (GC vs GG)	33
Tabla 6. Cuantificación y test de heterogeneidad en relación con la frecuencia genotípica (GC vs GG)	33
Tabla 7. Distribución de la frecuencia genotípica GG vs CC del polimorfismo -174 G>C del gen <i>IL-6</i> en pacientes con enfermedades crónicas y controles sanos	35
Tabla 8. Modelo de efecto aleatorios en relación con la frecuencia genotípica (GG vs CC)	37
Tabla 9. Cuantificación y test de heterogeneidad en relación con la frecuencia genotípica (GG vs CC).....	37

Capítulo I

1. Antecedentes

1.1.Introducción

Las enfermedades crónicas no transmisibles (ENT) representan una grave amenaza para la salud mundial, provocando alrededor de 41 millones de muertes por cada año, y en Latinoamérica la incidencia de las ENT es característicamente alta, con 5,5 millones de fallecimientos anuales, de los cuales 2,2 millones de estas muertes ocurren en personas menores a setenta años, estos datos evidencian una deficiencia del sistema de detección, cribado y tratamientos de las mismas en la región, en consecuencia, los pacientes tienden a recibir un diagnóstico clínico posterior a los dos años de ser evaluado por primera vez (Organización Mundial de la Salud, 2022).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la principal causa de muerte son las enfermedades no transmisibles, entre las más comunes se encuentran las cardiovasculares, oncológicas, asma y diabetes mellitus (Andrade et al., 2021). Si bien factores como la alimentación no saludable, baja actividad física, y el consumo de drogas legales, incluyendo el tabaco y bebidas alcohólicas repercuten en el desarrollo de enfermedades crónicas, en los últimos años, diversas investigaciones han revelado factores de riesgo que no tienen ningún vínculo con la calidad y estilo de vida que llevan los pacientes, por el contrario, tienen relación con el proceso inflamatorio generado por mutaciones en interleucinas (IL), como es el caso de la interleucina-6 (IL-6), proteína generada como resultado de ataque a un determinado tejido, que producen una respuesta inflamatoria; por lo que, se ha demostrado que el polimorfismo -174 G/C (rs1800795) en la región promotora del gen *IL-6* se asocia con el riesgo a desarrollar enfermedades crónicas (Yang et al., 2022).

La IL-6, una citocina relevante en el sistema inmunológico desempeña un papel clave en la respuesta inflamatoria y se ha asociado con la patogénesis de enfermedades crónicas, como el cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, diabetes, entre otras (Al-Ahmad et al., 2024). Estudios previos han demostrado que el polimorfismo rs1800795 se relaciona con niveles variables de expresión de IL-6 en respuesta a estímulos inflamatorios. Además, se ha sugerido que la frecuencia genotípica de este polimorfismo podría estar asociado con niveles elevados de IL-6 y un riesgo significativo de enfermedades no transmisibles (Salari et al., 2021).

Asimismo, en Ecuador, a pesar de la creciente evidencia que relaciona el polimorfismo con la susceptibilidad a enfermedades, aún no se han determinado su asociación con enfermedades crónicas, como la artritis reumatoide, cáncer, entre otras (Strauss et al., 2020). En consecuencia, pocos estudios evalúan la asociación entre polimorfismos genéticos y enfermedades, lo que limita al conocimiento médico y social, provocando deficiente concientización sobre la importancia de la investigación genética en el área de la salud pública y privada, siendo de gran importancia realizar investigaciones para determinar la relevancia de los marcadores genéticos (Metwally et al., 2023).

El análisis del polimorfismo rs1800795 en el gen *IL-6* ha generado un gran interés en la comunidad científica y médica, por lo que, en los últimos años, se han llevado a cabo numerosos estudios sobre la interacción genética de dicho polimorfismo; no obstante, en Latinoamérica, la investigación en este campo aún es limitada, lo que se traduce a un diagnóstico tardío y ausentes tratamientos personalizados basados en la genética, esta ineficiencia limita avanzar en la comprensión sobre la influencia del polimorfismo en las características clínicas e inmunológicas de las enfermedades (Pereira et al., 2019).

1.2.Planteamiento del problema

Las afecciones crónicas representan un grave problema de salud en Latinoamérica, impactando significativamente la calidad de vida de los pacientes, referente a ello, se puede mencionar un problema de salud común a nivel mundial como es la diabetes tipo 2; en México la prevalencia de esta enfermedad es del 18,3 % en jóvenes mayores de 20 años, convirtiéndose en la tercera causa de muerte a nivel del país, reflejando que en países de América Latina, la principal causa de mortalidad es por enfermedades crónicas, por consiguiente, es de suma relevancia investigar marcadores genéticos que contribuyan al pronóstico y prevención de dichas enfermedades (Bargas et al., 2024).

Una investigación previa ha demostrado una clara vinculación entre polimorfismos genéticos delimitados como factores de riesgo ante el desarrollo de enfermedades, tal es el caso del polimorfismo -174 G/C (rs1800795) en el gen *IL-6* y el desarrollo de diversas patologías crónicas, incluyendo enfermedades cardiovasculares, cancerígenas, diabetes, autoinmunes y metabólicas (Bucci et al., 2023).

Sin embargo, a pesar de los análisis existentes, la investigación sobre la relación entre el polimorfismo y las enfermedades crónicas en Latinoamérica es aún limitada, no obstante, la mayoría de los estudios realizados en países latinoamericanos se han centrado en analizar la asociación con una sola enfermedad específica, lo que dificulta obtener una visión global de la intervención del polimorfismo -174 G/C en la susceptibilidad de padecer ENT (Pacheco et al., 2021).

Bajo este contexto, se hace necesaria una revisión sistemática y metaanálisis de los estudios existentes para evaluar de manera exhaustiva la asociación entre el polimorfismo rs1800795 y el

riesgo de desarrollar enfermedades crónicas en la población latinoamericana, por consiguiente, la revisión permitirá determinar la frecuencia de los diferentes genotipos y alelos, así como evaluar el nivel de riesgo asociado con cada uno de ellos.

1.3. Justificación

Esta investigación es primordial para evaluar el impacto del polimorfismo rs1800795 (-174 G/C) en el gen *IL-6* en el desarrollo de enfermedades crónicas, debido a que diversos estudios han señalado que los polimorfismos de nucleótido único, o SNP (del inglés *Single Nucleotide Polymorphism*), de la interleucina-6, como el G-174C y el G-572C, están asociados con diversas patologías; en particular, el polimorfismo rs1800795 ha sido ampliamente estudiado debido a su ubicación en la región promotora del gen *IL-6*, lo que sugiere una posible influencia del genotipo o alelo en la susceptibilidad de las enfermedades (Betancourth et al., 2022).

La interleucina-6 desempeña un papel fundamental en la inflamación, regulación de procesos biológicos como la proliferación celular, respuesta inmune, metástasis, carcinogénesis, entre otras (Ołdakowska et al., 2022). Por esta razón, los SNP en esta región del gen *IL-6* han sido objeto de estudio por la asociación con diversas enfermedades, incluyendo trastornos inflamatorios, autoinmunes, cardiovasculares y oncológicos, dado esto, en América Latina, diversas investigaciones han analizado la relación del genotipo GG del polimorfismo rs1800795 y niveles elevados de IL-6, lo que podría aumentar la susceptibilidad a desarrollar estas enfermedades, sin embargo, los resultados de los estudios hasta la fecha son inconsistentes y dependen de factores como la población estudiada y las características de cada investigación (Cheng et al., 2022).

La prevalencia del polimorfismo rs1800795 y su asociación con enfermedades crónicas en Latinoamérica, si bien analizadas parcialmente, aún existen deficiencias en la investigación, especialmente en países como Ecuador, por lo tanto, la comprensión de la susceptibilidad genética a enfermedades no transmisibles resulta importante para el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas personalizadas, por tal razón, una revisión sistemática y metaanálisis sobre el polimorfismo -174 G/C en el gen *IL-6* contribuye al reconocimiento de mecanismos subyacentes del polimorfismo en la etiología de enfermedades relacionadas con la inflamación y la respuesta inmune, brindando una mayor predisposición genética a las mismas (González et al., 2019).

El análisis del polimorfismo -174 G/C tiene un impacto significativo en el campo de la biotecnología y la salud; al profundizar en la comprensión de la genética humana, este estudio contribuye a la detección temprana de enfermedades crónicas, por ello, la revisión bibliográfica de la literatura científica y metaanálisis sobre el polimorfismo rs1800795 en el gen *IL-6* no solo permite evaluar su papel como factor de riesgo en diversas patologías crónicas, sino que también fortalece las capacidades de los investigadores nacionales para abordar problemáticas relevantes de la salud, en consecuencia, al establecer la asociación entre este polimorfismo y la susceptibilidad genética a enfermedades crónicas, se sentarán las bases para el diseño de intervenciones preventivas y terapéuticas especializadas, lo que a su vez podría contribuir a disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas a estas condiciones (Campos et al., 2019).

1.4.Objetivos

1.4.1. Objetivo general:

Revisar sistemáticamente la literatura científica asociada a la participación del polimorfismo rs1800795 en el gen *IL-6*, mediante la realización de metaanálisis para la determinación de la frecuencia genotípica -174 G/C que contribuye a la susceptibilidad de enfermedades crónicas en la población de Latinoamérica.

1.4.2. Objetivos específicos:

1. Identificar la gravedad clínica y asociación genética del polimorfismo -174 G/C en el gen *IL-6* con enfermedades no transmisibles.
2. Reconocer el mecanismo de interacción del gen *IL-6* (-174 G/C) con trastornos inflamatorios crónicos.
3. Analizar la frecuencia genotípica, identificándose los genotipos GC, CC y GG del polimorfismo -174 G/C con el riesgo de enfermedades crónicas.

1.5.Hipótesis

La frecuencia genotípica del polimorfismo -174 G/C en el gen *IL-6* se asocia con un mayor riesgo a desarrollar enfermedades crónicas no transmisibles.

Capítulo II

2. Fundamentos Teóricos

2.1. Marcadores genéticos

Se consideran biomarcadores a las sustancias, moléculas o procesos biológicos que cumplen con ser una herramienta empleada por profesionales de la salud y científicos para ser evaluados e indicar el estado de salud, avance de enfermedad o respuesta frente a un tratamiento terapéutico, funcionan como indicadores biológicos que cumplen con la capacidad de detectar cambios que pueden darse en el organismo a nivel molecular, celular o fisiológico, dentro de este grupo existen los marcadores genéticos (Figura 1), estos son ampliamente utilizados para el diagnóstico temprano de enfermedades y deben cumplir con algunas características clínicas para ser clasificado como tal, entre ellas es esencial que sea de fácil disponibilidad, debe ser reproducible y medible en diferentes muestras biológicas, no ser invasivo, además de poseer una alta especificidad y sensibilidad para facilitar la detección (Greenan-barrett et al., 2021).

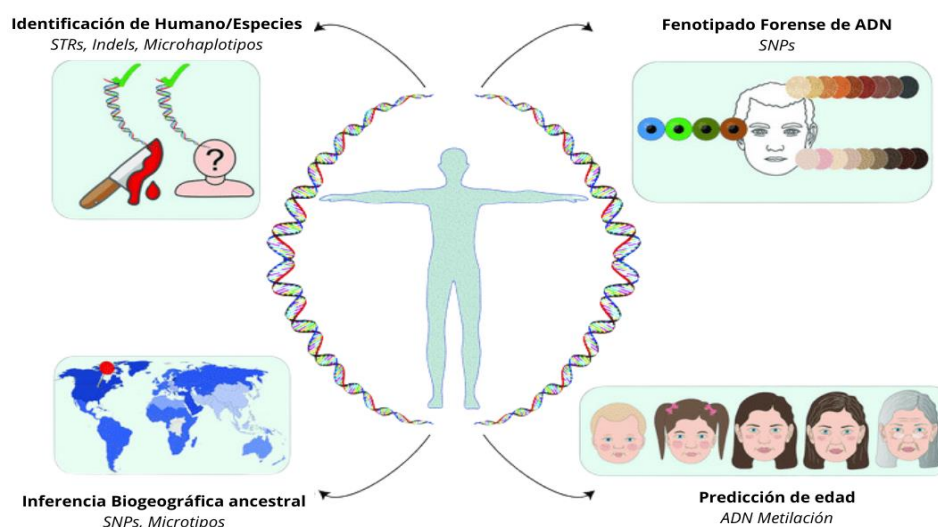


Figura 1. Marcadores genéticos en humanos. Modificado de Bulbul et al., 2021.

Los marcadores genéticos son secuencias específicas del ADN que llegan a variar de un individuo a otro, esta variación recurrente es conocida como polimorfismo, lo cual puede llegar a influir en la susceptibilidad de padecer enfermedades crónicas, incluso estos marcadores pueden clasificarse en diagnósticos, predictivos y pronósticos, cada clasificación juega un papel importante en el diagnóstico de una enfermedad, su progresión y el éxito de un tratamiento, así también como determinar la recurrencia de cierta enfermedad en una población identificada (Al-Hadlaq et al., 2022).

Existen un sin número de biomarcadores, muchos de ellos son proteínas como las citocinas que participan en diversos procesos inflamatorios, entre ellos se encuentra el factor de necrosis tumoral (TNF), interleucinas (IL), interferones (IFN) y quimiocinas, por otro lado, los marcadores genéticos son considerados como huellas digitales únicas en el ADN y la producción de la citocinas depende de la expresión de estos marcadores, un ejemplo de ello es el gen *IL-6* con su polimorfismo rs1800795, el cual llega a influir en los niveles de interleucina-6 que produce el organismo dentro de su respuesta inflamatoria (Małkowska & Sawczuk, 2023).

2.2.Citocinas

Las citocinas son producidas por distintos tipos de células, estas conforman un grupo constituido de proteínas y glucoproteínas que tienen el rol, sobre todo, de ser reguladores de la respuesta inflamatoria e inmunitaria, así también conllevan otras funciones como factores de crecimiento celular, mediadores celulares y reguladores sistémicos, además de intervenir en un sin número de reacciones bioquímicas de gran importancia biológica (Hanna & Frangogiannis, 2020). Sin embargo, su compleja interacción con los diferentes tipos de células le asignan la característica de ser pleiotrópicas, concepto que se describe como la capacidad de que una sola citocina sea capaz

de controlar múltiples rasgos que no están, necesariamente, relacionados entre sí, este término se utiliza por sobre todo en la rama de genética, área que está relacionada estrechamente con la producción de citocinas (Viorica et al., 2020).

Estas proteínas están involucradas en la respuesta inmunológica generada por distintas enfermedades tanto inflamatorias como infecciosas, entre ellas enfermedades clasificadas como crónicas, donde las citocinas actúan como biomarcadores de actividad o pronóstico, una de las más importantes es la interleucina-6, esta citocina proinflamatoria multifuncional se origina en diferentes células que regulan la respuesta inmunitaria, entre ellas monocitos, macrófagos, linfocitos, células dendríticas y fibroblastos, así también se ha descrito su relación con la inducción de células B dentro de su sitio de maduración en las células plasmáticas, estas funciones le confieren la capacidad de promover la autoinmunidad sistémica junto con las respuestas inflamatorias patológicas (Ding et al., 2020).

2.3. Interleucina-6

Los niveles de interleucina-6, por lo general, son evaluados en muestras de sangre periférica y líquido cefalorraquídeo (LCR), pero este segundo se cuantifica solo si se trata del diagnóstico de enfermedades infecciosas como la meningitis, su medición depende del contexto de la enfermedad que se pretenda diagnosticar, pero sobre todo esta citocina se detecta a niveles altos que están relacionados con enfermedades que conllevan procesos inflamatorios crónicos, incluso se encuentran involucrados con el diagnóstico de algunos tipos de cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades autoinmunes e infecciones fuertes, además de actuar como un marcador para el seguimiento de diversas patologías, contribuyendo al estudio de enfermedades crónicas y su proceso dentro del organismo (Chen et al., 2024).

La IL-6 tiene una influencia significativa en el progreso de la inflamación (Figura 2), incluso es capaz de mediar efectos proinflamatorios mediante el reclutamiento de leucocitos, además de que también ejerce acción antiinflamatoria como la supresión de citocinas proinflamatorias y de TNF, estos aspectos influyen en el desarrollo de procesos inflamatorios crónicos debido a que esta citocina cuenta con un receptor de nombre IL-6R, con el cual forma un complejo llamado IL-6/IL6-R que es el causante de la promoción del reclutamiento de monocitos, quienes son un punto clave en la inflamación aguda (Ahmed et al., 2024).

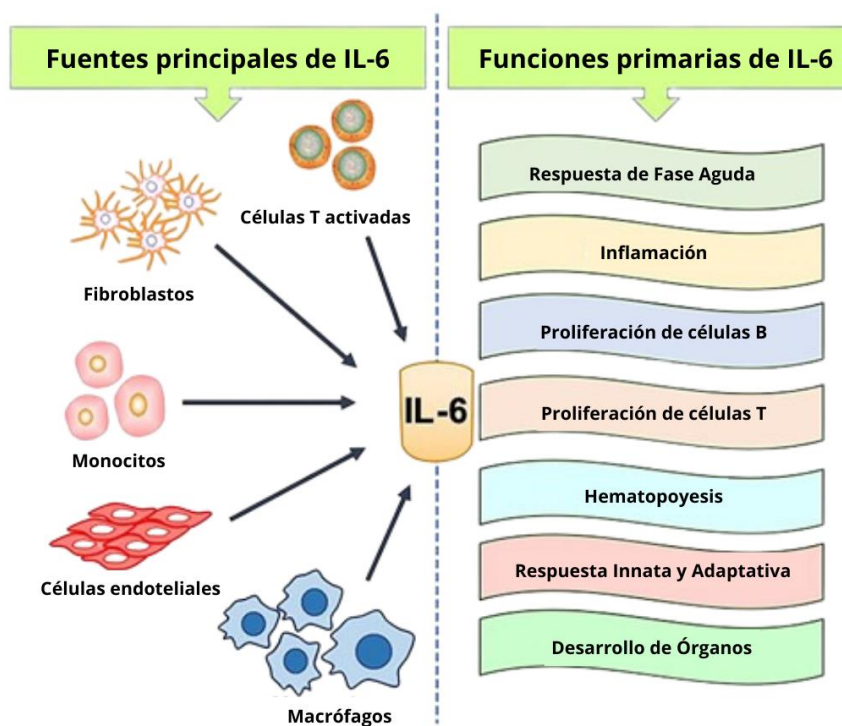


Figura 2. Rol de la interleucina-6 en el cuerpo humano. Modificada de Dhall et al., 2021.

La IL-6 tiene su promotor en el gen que toma el mismo nombre, este gen humano se localiza en el brazo corto del cromosoma 7 posición “7p21-7p14”, encontrándose entre los dos marcadores D7S135 y D7S370 del cromosoma mencionado, estos se utilizan como puntos de referencia del genoma, el gen consta de 5 exones y su longitud es de 5kb, incluye numerosos sitios de regulación

que inducen a la expresión genética de distintas citocinas, entre ellas la IL-6, dentro de este promotor y de su secuencia codificante se encuentran un sin número de polimorfismos, entre ellos el más común -174 G/C (rs1800795) (Karimi et al., 2020).

2.4. Polimorfismo rs1800795 del gen *IL-6* y su asociación con enfermedades crónicas

El polimorfismo rs1800795 se ha asociado con un mayor riesgo de padecer enfermedades crónicas en conjunto con la frecuencia alélica que se presenta en el polimorfismo -174 G/C, en caso de encontrarse genotipo homocigoto CC o GG, así también como heterocigoto GC o alelo G/C puede codificar para distintas enfermedades (Queiroz et al., 2022). A pesar de que algunos estudios han resultado contradictorios entre sí, se ha llegado a sugerir que el alelo C está relacionado con los niveles altos de IL-6 registrados durante un proceso inflamatorio (Figura 3), lo que revela cierta implicación en enfermedades crónicas del tipo inflamatorias como cardiovasculares, diabetes, enfermedades autoinmunes y ciertos tipos de cáncer, así también dependiendo del alelo pueden llegarse a presentar síntomas distintos dentro del espectro de la enfermedad entre un individuo y otro (Darvishi et al., 2023).

Puesto que se conoce que la frecuencia de los polimorfismos puede variar según la población estudiada, en poblaciones de Lituania se realizó un estudio sobre el cáncer de cuello uterino, donde se confirma que la frecuencia alélica puede codificar a un mayor o menor riesgo de padecer esta enfermedad, según el estudio realizado se demostró que el alelo G y el genotipo GG del polimorfismo rs1800795 se asocia a un menor riesgo de padecer cáncer de cuello uterino, mientras que el alelo C y el genotipo CC se asocia directamente a un mayor riesgo de padecerlo (Vitkauskaite et al., 2021).

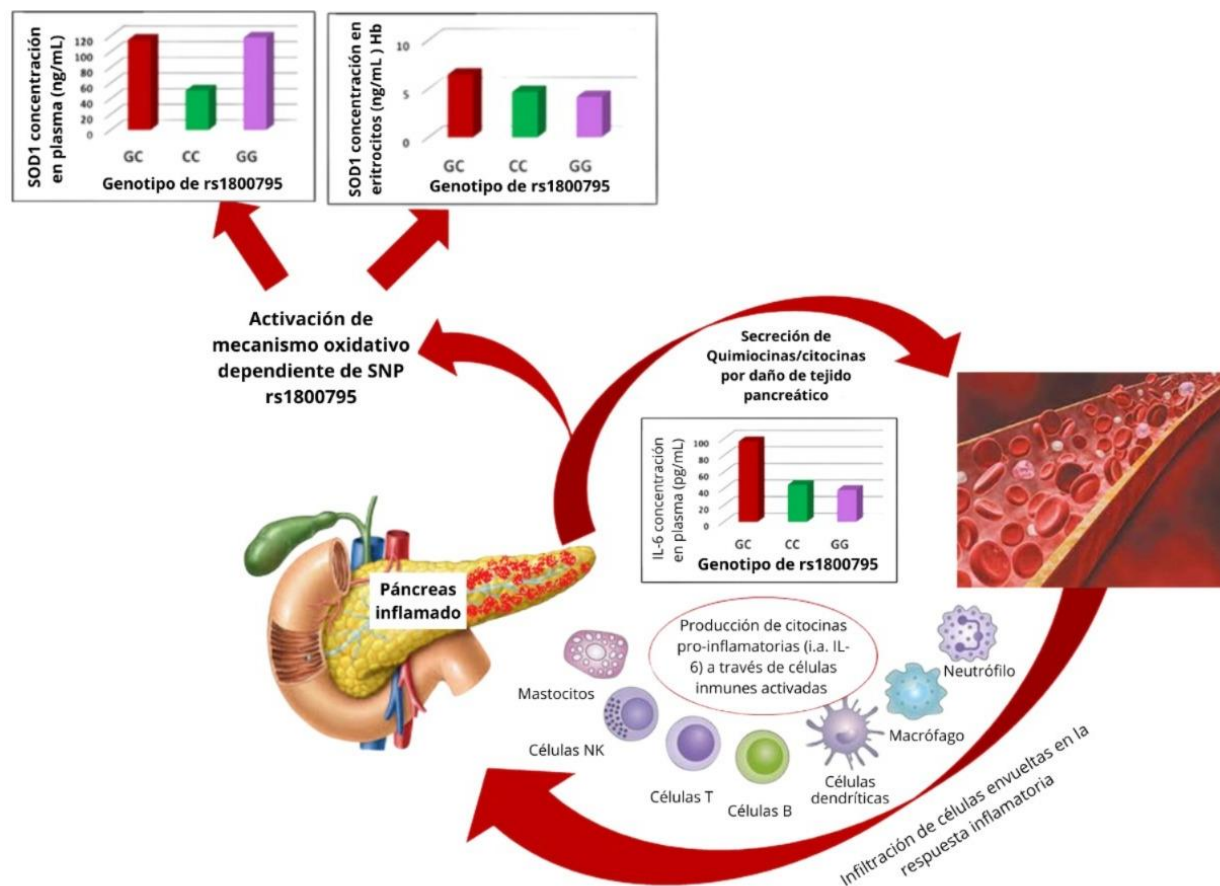


Figura 3. Asociación de polimorfismo rs1800795 con inflamación de páncreas. Modificado de Ołdakowska et al., 2022.

El hecho de que la frecuencia alélica pueda cambiar según la población significa que ciertas poblaciones pueden tener un mayor riesgo de padecer algún tipo de enfermedad crónica en comparación con otras, además de que el diagnóstico y el progreso de la enfermedad puede ser distinto según el alelo o genotipo que se identifique, es decir, es posible que se pueda conocer más del avance como tal de enfermedades complicadas de tratar o de diagnosticar (Sobhan et al., 2020).

Los estudios existentes se han realizado, por sobre todo, en poblaciones asiáticas y europeas, donde se ha identificado a *IL-6* polimorfismo rs1800795 (-174 G/C) como un factor influyente para el diagnóstico de enfermedades (Hao et al., 2024). Un ejemplo claro se ha registrado en la asociación de este polimorfismo de interleucina con el nivel de riesgo de accidente

cerebrovascular (ACV) isquémico, el cual ha sido contradictorio en muchos sentidos, pues según la población estudiada se obtuvieron distintos resultados, desde relacionarse con un mayor riesgo de padecerlo, emplearse como un marcador genético, hasta ser considerado como un protector contra el ACV, demostrando las grandes diferencias que puede existir entre una frecuencia alélica y otra, siendo Latinoamérica una región con potencial para estudiar enfermedades crónicas reportadas según los registros de cada país a lo largo de estos últimos años (Chai & Lu, 2022).

2.5.Mecanismo de interacción del polimorfismo rs1800795 del gen *IL-6*

El polimorfismo rs1800795 en el gen *IL-6* es una variación de un solo nucleótido, ubicado en la región promotora en la posición -174 y denominado -174C/G, esta región es clave para la expresión de la citocina interleucina-6, producida por el cuerpo en respuesta a procesos inflamatorios, el nucleótido involucrado puede ser una citosina (C) o una guanina (G) (Guarneri et al., 2022). Este polimorfismo funciona como un “interruptor” que influye en la transcripción y expresión de *IL-6*, en enfermedades inflamatorias como el cáncer colorrectal, el alelo G se asocia con una mayor expresión de esta citocina, es decir, los portadores de los genotipos GG (homocigoto) o GC (heterocigoto) presentan concentraciones de *IL-6* más altas en comparación con el genotipo CC (Figura 4) que puede llegar a actuar como un protector y reducir sus niveles; sin embargo, esta relación puede variar dependiendo de la enfermedad (Gulubova et al., 2024).

Los niveles elevados de interleucina-6 pueden afectar los tejidos y las funciones metabólicas, por ello, debido al mecanismo de acción de este polimorfismo, se ha ampliado el estudio de la expresión de esta citocina, no solo para identificarla como un marcador genético, sino también para desarrollar terapias específicas orientadas a reducir los niveles de *IL-6*, dado que

posee actividad tanto proinflamatoria como antiinflamatoria, modulando así la susceptibilidad de padecer enfermedades inflamatorias y metabólicas crónicas (Takač et al., 2020).

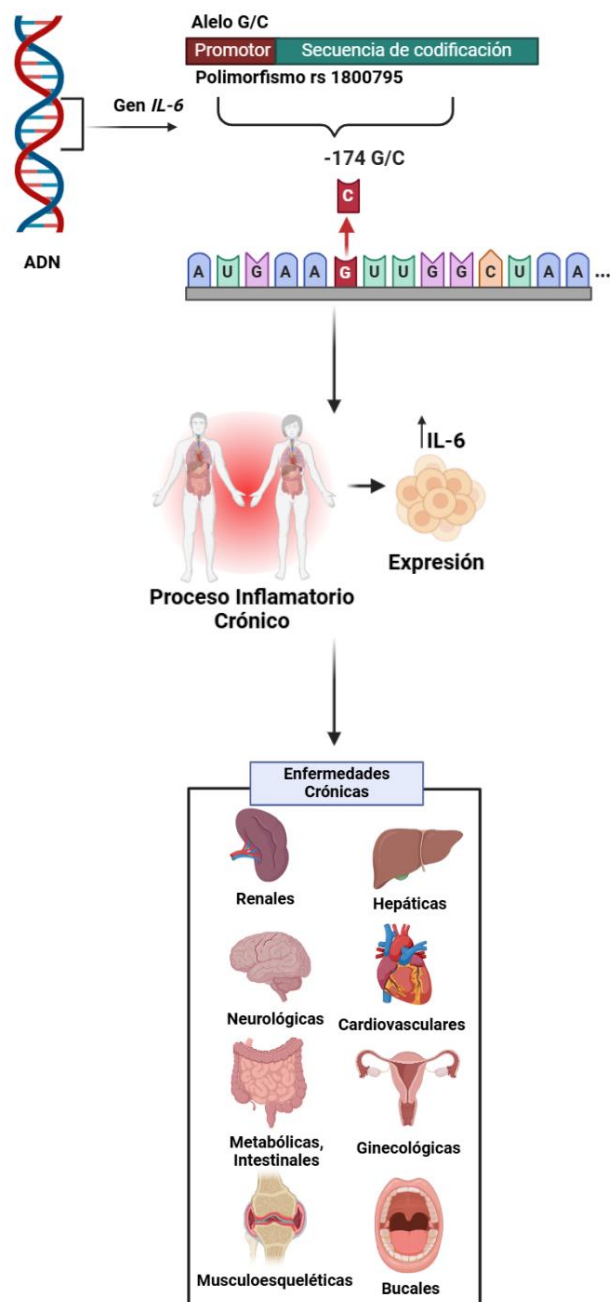


Figura 4. Mecanismo de interacción del polimorfismo -174 G/C del gen *IL-6*. Creada en Biorender, por las autoras (2025).

2.6.Enfermedades crónicas en Latinoamérica

Según la Organización Mundial de la Salud, enfermedad crónica se considera a toda enfermedad no transmisible que perdura en el tiempo, el escenario en Latinoamérica sobre este tipo de enfermedades tales como cardiovasculares, cáncer y diabetes son consideradas la causa principal de muerte, por lo que la presencia de este tipo de enfermedades está relacionada con la multimorbilidad, concepto que se describe como la coexistencia de dos o más enfermedades crónicas en un individuo, puesto que esta condición cada vez es más común, según factores de riesgo como el estilo de vida, envejecimiento, determinantes sociales y el limitado acceso a la salud pública, en países desarrollados las tasas de multimorbilidad son bajas y dependen de la edad; no obstante, en países en vías de desarrollo como en la región Latinoamericana la multimorbilidad aumenta debido a las deficiencias en el sistema de salud pública (Jaber, 2023).

Se ha reportado a lo largo de los años que ha existido prevalencia de enfermedades crónicas como del tipo inflamatorias intestinales en Europa y Norteamérica, afectando más a mujeres jóvenes que a hombres; sin embargo, la incidencia ha aumentado en Latinoamérica (Yamamoto et al., 2022). Esta zona se consideraba de bajo riesgo, pero estudios recientes han confirmado el aumento progresivo de estas enfermedades hasta el punto de ser comparables con los países mencionados, esto se atribuye a la adopción de un nuevo estilo de vida que proviene de la región occidental, lo que incluye factores como variación de dieta y exposición al tabaquismo, este fenómeno ha promovido un nuevo interés por parte de la comunidad médica y científica para tomar decisiones acerca del establecimiento de criterios para el correcto diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades (Steinwurz et al., 2023).

América Latina engloba un registro preocupante de enfermedades cardiovasculares y diabetes que va en crecimiento, siendo las cardiovasculares la principal causa de muerte, estudios recientes realizados en Brasil han resaltado una prevalencia del 45,1% en un rango de población mayor a 40 años que padecen más de una enfermedad crónica, contribuyendo al aumento de multimorbilidad en la zona (Huaquiá et al., 2021). Los factores de riesgo son del tipo social, económico, cultural y ambiental, pues se relaciona el padecimiento de ENT con la desigualdad social, condicionando a la población a sufrir de hipertensión, obesidad y diabetes mellitus, este escenario impone una demanda de costos altos para la salud pública, debido a la desigualdad al acceso de atención de la salud, alrededor del 30% de muertes en Brasil ocurren en personas menores a 60 años (Simões et al., 2021).

En países de Europa y Estados Unidos, se han desarrollado protocolos de diagnóstico y tratamiento para diversas enfermedades no transmisibles; sin embargo, en Latinoamérica, adaptar estos enfoques ha sido difícil, a pesar de los esfuerzos por implementarlos, aunque existe un sistema de atención y reconocimiento médico, este no ha sido completamente sostenible, afectando en especial a las zonas rurales de países como México, Colombia, Argentina, Chile y Brasil, que son los principales contribuyentes (Javier & Ortiz, 2020). A pesar de contar con sistemas de salud junto con seguros médicos accesibles, las listas de pacientes que requieren tratamiento y diagnóstico son extensas, convirtiendo la atención médica en un privilegio para pocos, lo que provoca dificultad en el desarrollo y la distribución de nuevas tecnologías (Orozco et al., 2022).

2.6.1. Enfermedades crónicas en Ecuador

Según datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), en Ecuador las enfermedades crónicas más comunes son la cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, hipertensión,

enfermedad cerebrovascular y algunas del tipo respiratorio, llegando a representar hasta el 31,2% de muertes en el país, así también se ha identificado al cáncer como la segunda causa de muerte; sin embargo, los datos exactos no se han reportado desde el 2011 (Bonilla et al., 2020). En los últimos años, se ha registrado un aumento en las enfermedades renales, siendo la insuficiencia renal crónica (ERC) la más significativa, la cual ha llegado a alcanzar un rango de mortalidad de hasta el 7%, esta situación se ha convertido en un problema para el sistema de salud pública, ya que ha generado costos elevados y difíciles de sostener en el tiempo (Pillajo et al., 2021).

La ERC es progresiva en su deterioro, por lo que su detección representa un verdadero desafío, ya que los síntomas perjudiciales aparecen en etapas avanzadas, el diagnóstico de esta enfermedad sigue un protocolo común que incluye exámenes bioquímicos en sangre, orina, estudios de imagen y biopsias renales, a pesar de que existen tecnologías moleculares que facilitan el diagnóstico, en Ecuador el sistema de salud no permite desarrollar ni implementar estas metodologías para detectar la ERC y otras enfermedades inflamatorias (Bhushan et al., 2022).

Dentro del sistema de salud ecuatoriano se ha identificado una clara fragmentación que está condicionada por los medios de afiliación al tratarse de un servicio público, lo que ha provocado que exista una única modalidad de seguimiento que no resulta adecuada para las personas, esto genera consecuencias en el manejo de enfermedades crónicas (EC) debido a la falta de recursos para un correcto diagnóstico y tratamiento de enfermedades inflamatorias o autoinmunes que resultan más complejas (Puig et al., 2023).

En América Latina países como Brasil y México han realizado estudios sobre perfiles genéticos proinflamatorios que se asocian con marcadores genéticos como el polimorfismo de *IL-6*, el cual se ha demostrado que está ligado a procesos inflamatorios, inicialmente la citocina *IL-6*

ya se utiliza como un marcador biológico en pruebas séricas, pero es posible reconocer al gen como un indicador que influye en la concentración plasmática de interleucina-6 y su asociación con enfermedades cardiovasculares como la cardiopatía isquémica y la enfermedad de las arterias coronarias (Posadas et al., 2024). En Ecuador existe un único estudio científico sobre esta enfermedad mencionada entre las más comunes dentro del país, publicado en el año 2019, donde se aplican pruebas moleculares para la detección del polimorfismo rs1800795 y explica su estrecha relación con la detección de enfermedades crónicas (Colina et al., 2019).

2.7. Diagnóstico de enfermedades crónicas

El diagnóstico de enfermedades no transmisibles tiene un enfoque multifacético, debido a que la progresión de estas enfermedades varía según el tipo, y en muchos casos los síntomas aparecen en etapas avanzadas, no obstante, las estrategias de diagnóstico incluyen métodos tradicionales como exámenes físicos, pruebas de laboratorio, estudios de imagen y biopsias (Choi & Rhee, 2020). Las enfermedades cardiovasculares son las más comunes, por lo que, además de las técnicas mencionadas, se complementan con pruebas de cribado familiar para determinar antecedentes médicos, incluyendo pruebas genéticas predictivas, estas resultan más precisas para identificar mutaciones patológicas asociadas con hasta 50 genes relacionados con enfermedades como la miocardiopatía crónica (Harding et al., 2023).

Por otro lado, cuando se trata del diagnóstico de enfermedades que, a pesar de ser comunes en la población, no se ha identificado el origen exacto de su aparición como la encefalomielitis miálgica, una EC que suele manifestarse tras una infección viral o factores de alto estrés fisiológico, la detección se basa en la observación de signos y síntomas, no existen parámetros de

exclusión debido a la falta de un biomarcador fiable que abarque el espectro de este síndrome, el cual puede presentarse en diversos niveles de gravedad (Grach et al., 2023).

Al igual que la encefalomiелitis miálgica, existen enfermedades inflamatorias como la pancreatitis crónica y la artritis reumatoide, que se caracterizan por ser progresivas e irreversibles, en estas, los episodios sintomáticos se presentan en distintos estadios, dependiendo en gran medida de la epigenética del paciente (Hart & Conwell, 2020). Por ello, se considera que requieren un abordaje personalizado, ya que están relacionadas con otras enfermedades crónicas y contribuyen al escenario de multimorbilidad, por lo tanto, los tratamientos aplicados buscan reducir factores de riesgo, pero no retrasar su progresión, debido a la necesidad de una comprensión completa del espectro de la enfermedad, sobre todo a nivel genético y molecular (Lin et al., 2020).

2.8.Detección molecular de polimorfismo rs1800795 en gen *IL-6*

La detección molecular del polimorfismo rs1800795 en el gen *IL-6* que codifica la citocina interleucina-6, se realiza mediante técnicas de genotipado como la reacción en cadena de la polimerasa, por sus siglas en inglés PCR, su variación en tiempo real qPCR o con el uso de enzimas de restricción (PCR-RFLP), así también se puede complementar con una secuenciación Sanger (Li et al., 2020). Las variantes del gen *IL-6* se han estudiado en diversas enfermedades, pero su asociación varía en cada una de estas, en osteoporosis la expresión del alelo C se asocia directamente a la reducción de los niveles de interleucina-6, llevando a una disminución de densidad ósea, mientras que el alelo G se relaciona con un mayor riesgo de osteoporosis (Chen & Hong, 2020).

La realización de pruebas moleculares sigue un protocolo específico, donde es esencial considerar los niveles séricos de citocina *IL-6* en sangre, generalmente medidos mediante

inmunoensayos enzimáticos como ELISA (Zhao et al., 2022). Para detectar SNPs, se analiza una muestra de ADN con técnicas de PCR, su variante qPCR que emplea sondas específicas y PCR-RFLP, la cual agrega enzimas de restricción que reconocen las frecuencias genotípicas del polimorfismo rs1800795 y actúan como "tijeras moleculares" para amplificar la secuencia, luego el producto se analiza por electroforesis (Sevak et al., 2024).

Capítulo III

3. Metodología

3.1.Estrategia metodológica

En la presente literatura investigativa se empleó como estrategia la revisión sistemática y realización de metaanálisis; la revisión sistemática se centra en analizar y resumir de manera clara y estructurada una pregunta específica o un tema en particular (Letelier et al., 2005). Las revisiones sistemáticas se dividen en dos tipos, cualitativas y cuantitativas; en la investigación se utilizó las cuantitativas o también denominadas metaanálisis, misma que se basan en resumir los resultados de distintos estudios particulares; en términos médicos se emplea para sintetizar el contraste entre dos intervenciones, una con tratamiento reciente y otra con tratamiento anteriormente suministrado, permitiendo determinar el requerimiento de nuevos estudios o hipótesis (Escrig et al., 2021).

Respecto a la síntesis de datos para el metaanálisis, se consideró variables dicotómicas o binarias, entre las cuales se incluyó el número de casos experimentales (CE), total de números de CE, número de casos control y total de número de casos control en relación con la frecuencia del genotipo (GC, GG y CC) que evidencia el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas por presencia del polimorfismo -174 G/C en el gen *IL-6*, así como características básicas (autores, año, país y modelo genético).

3.2. Búsqueda de literatura

3.2.1. Definición del problema

La limitada información disponible sobre el polimorfismo -174 G/C y su relación con la susceptibilidad de padecer enfermedades crónicas en Ecuador, y considerando la amplia variedad de ENT vinculadas al polimorfismo rs1800795 en el gen *IL-6* en América Latina, es fundamental recopilar, analizar y sintetizar estudios respecto a la presencia del gen *IL-6* G-174C como riesgo de desarrollar enfermedades crónicas (Guo et al., 2021).

3.2.2. Búsqueda sistemática

En este apartado se revisaron distintas bases de datos de alto impacto y fiabilidad como: ScienceDirect, PubMed, Redalyc, Web of Science, Scielo y Springer, mismo que dispusieron de artículos en inglés, español y portugués relacionados con la asociación del polimorfismo rs1800795 en el gen *IL-6* y enfermedades crónicas en Latinoamérica, tipos de métodos moleculares, frecuencia genotípica, así como su mecanismo de interacción del gen *IL-6* (-174 G/C) con las diferentes enfermedades (Page et al., 2021). Se emplearon palabras claves como polymorphism rs1800795, *IL-6*, Europe y Asia para efectuar la búsqueda bibliográfica utilizando los operadores booleanos ‘AND’, ‘OR’ y ‘NOT’, además de la adición de filtros en cada buscador académico y metodología PRISMA.

3.2.3. Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión son los estudios experimentales en humanos con diagnóstico de enfermedad crónica, métodos moleculares como PCR convencional, qPCR y secuenciación, factores genéticos relacionados a padecimiento de enfermedades crónicas (polimorfismo

rs1800795 frecuencia genotípica -174 G/C en el gen *IL-6*), estudios bibliográficos y experimentales en idiomas español, inglés y portugués en Latinoamérica y estudios publicados entre 2010 y 2024, ambos inclusive. Respecto a los criterios de exclusión se consideraron los estudios bibliográficos o experimentales sobre organismos distintos a humanos, estudios que se refieren a polimorfismos distintos al rs1800795 del gen *IL-6*, se excluyeron los que relacionan al polimorfismo -174 G/C con enfermedades categorizadas no crónicas, fuentes no oficiales y revistas no indexadas, artículos científicos en idiomas distintos al español, inglés y portugués, y estudios dentro de una región diferente a Latinoamérica.

3.2.4. Organización de información

Una vez recopilados los artículos científicos según los criterios de inclusión y búsqueda en relación con la metodología PRISMA; se procedió a organizar los datos obtenidos en una tabla, de modo que facilite la identificación de la frecuencia genotípica del polimorfismo -174 G/C en el gen *IL-6* causante del desarrollo de enfermedades no transmisibles.

3.3. Análisis estadístico

Para los análisis estadísticos de los datos y obtención del Forest Plot y Funnel Plot se utilizó el software Rstudio versión 2022.02.0+443. Para la realización del metaanálisis se incorporaron un total de 29 estudios, en donde la relación entre el polimorfismo -174 G/C en el gen *IL-6* y la susceptibilidad a enfermedades crónicas, tales como cardiovasculares, autoinmunes, musculoesquelética, oncológicas, hepáticas, metabólicas, renales, neurológicas, intestinales, bacterianas, parasitarias y bucales, se analizó utilizando Odds Ratio (OR) como medida de resultado y se ajusta a los datos un modelo de efectos aleatorios debido a la elevada tasa de heterogeneidad. La cantidad de heterogeneidad, es decir Tau^2 , se evaluó mediante el estimador

restringido de máxima verosimilitud, además se calculó la prueba Q de heterogeneidad o de Cochran basada en la prueba Chi-cuadrado y el estadístico I^2 , también se agrupó los datos con los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) en modelos genéticos y un valor de p superior o inferior a 0,05 (Mehar et al., 2021). La prueba de correlación de rangos y la prueba de regresión, utilizando el error estándar de los resultados observados, se emplea para comprobar la distribución simétrica o asimetría del gráfico Funnel Plot.

Respecto al análisis bibliométrico, se empleó el software VOSviewer versión 1.6.20 para la obtención del gráfico de visualización de relaciones de información en la base de datos Scopus, se generaron clusters identificados con distintos colores según sea el tipo de relación que guardan los términos unos con otros, permitiendo establecer la relación entre términos relacionados con la estrategia de búsqueda planteada.

La relación entre los genotipos GC, CC y GG del polimorfismo rs1800795 con las enfermedades crónicas fue establecida a través del software en línea SankeyMatic (<https://sankeymatic.com/build/>), del cual se obtuvo un diagrama gráfico en base a la cantidad de casos de estudio reportados en la búsqueda sistemática realizada.

Capítulo IV

4. Resultados y Discusión

4.1. Selección de estudios

Los artículos seleccionados fueron a base de la literatura científica publicada con relación a casos-contrroles evaluados en Latinoamérica respecto al polimorfismo -174 G/C en el gen *IL-6* y su asociación con diferentes enfermedades crónicas. Para la respectiva y correcta revisiones sistemáticas se siguieron las directrices de la metodología PRISMA.

La búsqueda sistemática se realizó en PubMed, Redalyc, Scielo, ScienceDirect, Springer, Web of Science y ProQuest, incluyendo en los resultados a los estudios ejecutados desde enero del 2010 hasta diciembre del 2024. La combinación de operadores booleanos que resultó eficientes en los buscadores académicos fueron los siguientes: (((Polymorphism rs1800795) AND (IL-6)) NOT (Europe)) NOT (Asia) y ((polimorfismo rs1800795) OR (IL-6)) AND NOT (Europa), el cambio de fórmula se debe a que gran parte de la información publicada en la plataforma Scielo es en el idioma español.

Específicamente, se obtuvieron 875 resultados, los cuales corresponden a 194 en PubMed, 23 en Redalyc, 499 en Scielo, 43 en ScienceDirect, 82 en Springer, 17 en Web of Science y 15 en ProQuest. De acuerdo con los criterios de exclusión e inclusión, y simplemente con lectura del título y duplicado, se consideraron pertinentes 197 artículos, seguidamente se procedió a leer el resumen y texto completo, a partir de los cuales se descartaron 129 estudios, de acuerdo con las consideraciones mencionadas en la Figura 5. Finalmente, 68 artículos cumplieron con los criterios de inclusión establecidos y fueron los seleccionados para llevar a cabo la revisión sistemática y metaanálisis. De los artículos seleccionados, 29 de ellos indicaban la expresión genotípica del

polimorfismo frente a casos experimentales y controles evaluados en el análisis de susceptibilidad a enfermedades crónicas, en consecuencia, fueron empleados en el metaanálisis como variables dicotómicas; el resto de los estudios fueron considerados en la revisión sistemática.

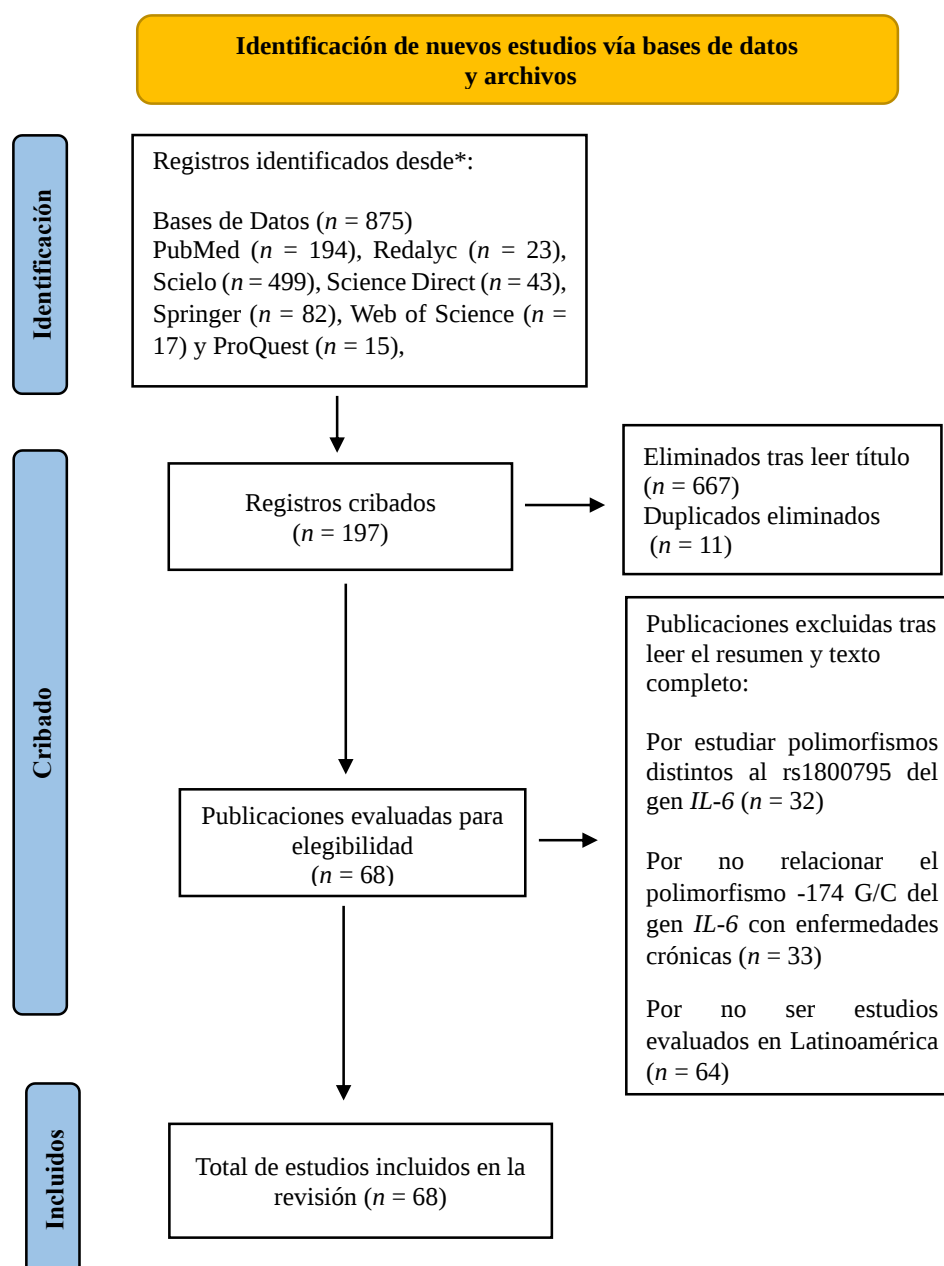


Figura 5. Diagrama de flujo PRISMA 2020 para revisiones sistemáticas que incluyeron búsquedas únicamente en bases de datos y registros. Modificado de Page et al., 2021.

4.2. Análisis bibliométrico

Análisis del mapa de relación entre términos generado por el software VOSviewer donde se evaluaron 730 artículos mediante la fórmula de búsqueda “(((Polymorphism rs1800795) AND (IL-6)) NOT (Europe)) NOT (Asia)” en la base de datos de Scopus, para los resultados obtenidos se aplicó una exclusión de palabras “meta-analysis” y “article” debido a que no se relacionaban con la búsqueda de información científica, en la Figura 6 se pueden observar los términos centrales y de mayor tamaño, como “interleukin-6”, “human”, “humans”, “genotype”, “genetics” y “genetic polymorphism”, indicando que son los más relevantes y frecuentes en las publicaciones analizadas.

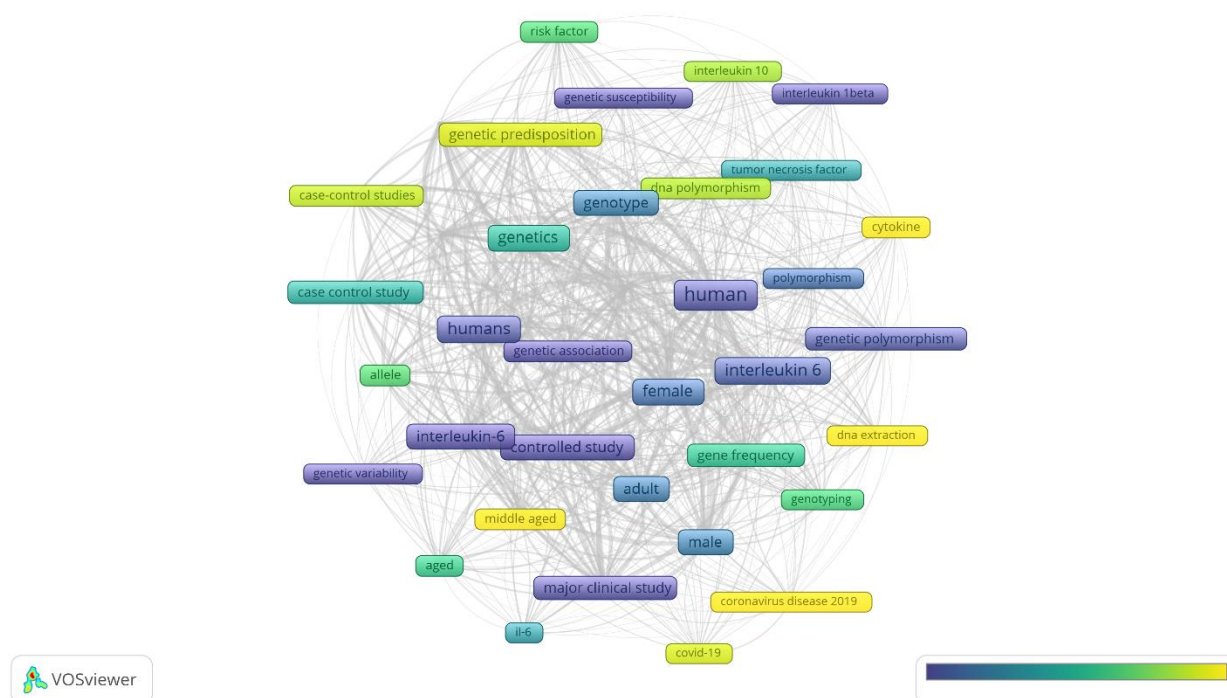


Figura 6. Gráfico de visualización de relaciones de información Scopus con la búsqueda “Polymorphism rs1800795 AND IL-6 NOT Europe NOT Asia”. Resultantes 730 archivos relacionados. Las líneas grises representan la co-ocurrencia o vínculos entre estudios; cuanto más gruesas son, mayor es la frecuencia de conexión entre los términos. Los colores de los clusters se relacionan por tema: el azul representa el cluster central y el foco principal, el verde indica la asociación con la predisposición genética, mientras que el amarillo y lila sugieren un contexto reciente o emergente.

4.3.Resultados de la revisión

4.3.1. Metaanálisis

En la Tabla 1 se enumeran las características principales de los 9 estudios en relación a la frecuencia genotípica GC vs CC incluidos en el metaanálisis.

Tabla 1. Distribución de la frecuencia genotípica GC vs CC del polimorfismo -174 G>C del gen *IL-6* en pacientes con enfermedades crónicas y controles sanos.

Estudio	Año	País	Enfermedad	Modelo genético	GC vs CC			
					N.º casos	Total N.º casos	N.º control	Total N.º control
Asano et al	2013	Brasil	LES	GC	29	80	30	60
Fraga et al	2015	Brasil	Deterioro cognitivo	CC	16	37	18	37
Milano et al	2016	Brasil	Tuberculosis pulmonar	CC	49	191	70	175
Tetzlaff et al (1)	2016	Argentina	Hemocromatosis	CC	16	37	4	37
Tetzlaff et al (2)	2018	Argentina	Sobrecarga de hierro primaria con mutaciones de hemocromatosis	CC	16	37	18	37
Santos et al	2018	Brasil	Obesidad severa	CC	33	100	18	49
Piantoni et al (1)	2020	Brasil	Enfermedad de Crohn	GC	42	89	98	224
Piantoni et al (2)	2020	Brasil	Colitis ulcerosa	GC	7	89	8	224
Borges da Silva et al	2020	Brasil	Diabetes mellitus tipo 2	GC	142	254	98	179

Nota: Elaborado por las autoras, 2025

El Odds Ratio media estimada basada en el modelo de efectos aleatorios fue 0,99 (IC del 95 %: 0,6744 a 1,4452), tal y como indica la Tabla 2. Por lo tanto, el resultado medio no difiere significativamente de cero ($Z = -0,0661$, $p = 0,9473$).

Tabla 2. Modelo de efecto aleatorios en relación con la frecuencia genotípica (GC vs CC)

	Z	p-value	OR	CI Lower Bound	CI Upper Bound
Intercept	-0.07	0.9473	0.9872	0.6744	1.4452

Nota. Tabla creada por las autoras (2025) en base a los datos obtenidos en Rstudio empleando Random effects model

Según la prueba Q, los resultados son heterogéneos ($Q = 22,1847$, $p = 0,005$, $\text{Tau}^2 = 0,2021$, $I^2 = 64\%$), como se muestra en la Tabla 3. Por lo tanto, la dispersión de los cuadrados indica una heterogeneidad significativa entre los estudios empleados, lo que representa que en los distintos estudios se han encontrado una influencia de genotipos (GC vs CC) diferentes.

Tabla 3. Cuantificación y test de heterogeneidad en relación con la frecuencia genotípica (GC vs CC)

Tau	Tau²	I²	H	Q	d.f.	p-value
0.4495	0.2021 (SE= 0.166)	64%	1.67	0.4495	8	0.0046

Nota. Tabla creada por las autoras (2025) en Rstudio

La mayoría de los estudios evaluados no revelan una relación clara entre el polimorfismo y las enfermedades crónicas, de acuerdo con la Figura 7, algunos estudios indican un efecto protector, como el estudio de (Milano et al., 2016), mientras que otros estudios apuntan a un efecto de riesgo, como es el caso de (Tetzlaff et al., 2016). Además, el rombo final indica el tamaño del efecto agrupado de todos los datos empleados; en este metaanálisis, el rombo se encuentra en todo el centro de la línea de no efecto (línea vertical), lo que significa que tanto el genotipo GC y CC actúan de la misma forma, como efecto protector y de riesgo, por ello, no se puede determinar la existencia de un efecto de susceptibilidad a desarrollar enfermedades crónicas asociado al polimorfismo *IL-6 G-174C*.

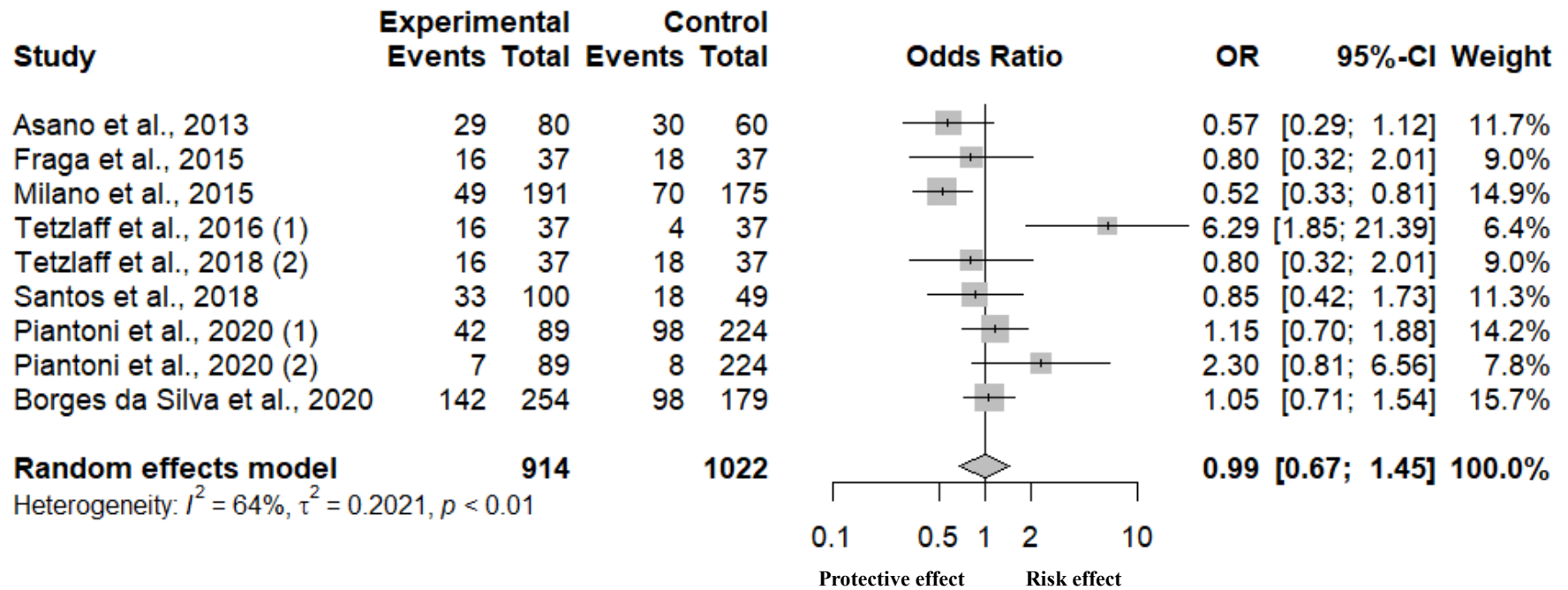


Figura 7. Forest Plot de las enfermedades crónicas asociadas con el polimorfismo -174 G/C del gen *IL-6* (GC vs CC). Elaborado por las autoras,

En la Tabla 4 se detalla las características principales de los 24 estudios en relación con la frecuencia genotípica GC vs GG incluidos en el metaanálisis.

Tabla 4. Distribución de la frecuencia genotípica GC vs GG del polimorfismo -174 G>C del gen *IL-6* en pacientes con enfermedades crónicas y controles sanos.

Estudio	Año	País	Enfermedad	Modelo genético	GC vs GG			
					N.º casos	Total N.º casos	N.º control	Total N.º control
Miranda et al	2010	Brasil	Sobrecrecimiento gingival	GG	29	135	43	135
Pérez et al	2011	Chile	Diabetes mellitus 1	GG	90	145	75	103
Zavaleta et al	2013	México	Artritis Reumatoide	GG	106	137	80	102
Asano et al	2013	Brasil	LES	GC	29	80	30	60
Braga et al	2014	Brasil	Pérdida auditiva	GG	33	191	3	343
Oliveira et al	2015	Brasil	Obesidad/Disfunción cardiometabólica	GG	136	198	13	51
Ramos et al	2016	Brasil	Alzheimer	GG	50	82	79	159
Ruiz et al	2016	México	Artritis Reumatoide con tratamiento con Metotrexato y Leflunomida	GG	4	12	50	84
Bestach et al	2017	Argentina	Síndrome mielodisplásico/ Citopenia	GG	63	153	50	131
Campos et al	2019	Brasil	Diabetes mellitus 1	GG	63	141	75	150

Colina et al	2019	Ecuador	Cardiopatía isquémica	GG	56	76	31	76
Piantoni et al (1)	2020	Brasil	Enfermedad de Crohn	GC	42	89	98	224
Piantoni et al (2)	2020	Brasil	Colitis ulcerosa	GC	7	89	8	224
Borges da Silva et al	2020	Brasil	Diabetes tipo 2 en pacientes con hepatitis C	GC	142	254	98	179
Gomes et al	2020	Brasil	Chagas con y sin VIH	GG	98	226	31	90
Castro et al	2021	Brasil	Mucositis oral	GG	58	80	10	15
Moreno et al	2021	México	Neuroblastoma	GG	12	27	10	38
Silva et al	2021	Brasil	Artritis Reumatoide y Síndrome de Sjögren	GG	53	99	18	38
Freitas et al	2022	Brasil	Hepatitis C	GG	72	100	207	300
Bucci et al	2023	Argentina	<i>Helicobacter pylori</i> presente en gastritis crónica con metaplasia intestinal	GG	3	89	14	43
Fragoso et al	2024	México	Diabetes tipo 2	GG	173	198	134	162
Posadas et al (1)	2024	México	Enfermedad coronaria prematura (hipoalfalipoproteinemia)	GG	776	1150	565	1083
Posadas et al (2)	2024	México	Aterosclerótica	GG	92	178	474	906

Nota: Elaborado por las autoras, 2025

El Odds Ratio media estimada basada en el modelo de efectos aleatorios fue 1,2674 (IC del 95 %: 0,8792 a 1,8269), tal y como indica la Tabla 5. Por lo tanto, el resultado medio no difiere significativamente de cero ($Z = 1,27$, $p = 0,2041$).

Tabla 5. Modelo de efecto aleatorios en relación con la frecuencia genotípica (GC vs GG)

	Z	p-value	OR	CI Lower Bound	CI Upper Bound
Intercept	1.27	0.2041	1.2674	0.8792	1.8269

Nota. Tabla creada por las autoras (2025) en base a los datos obtenidos en Rstudio empleando Random effects model

Según la prueba Q, los resultados parecen ser heterogéneos ($Q = 128,42$; $p < 0,0001$, $Tau^2 = 0,667$, $I^2 = 82,9\%$), como se muestra en la Tabla 6. Por consiguiente, aunque se estima que el resultado es positivo, en algunos estudios el resultado puede ser negativo.

Tabla 6. Cuantificación y test de heterogeneidad en relación con la frecuencia genotípica (GC vs GG)

Tau	Tau²	I²	H	Q	d.f.	p-value
0,8166	0.667(SE= 0.229)	82.9%	2.42	128.42	22	<0.0001

Nota. Tabla creada por las autoras (2025) en Rstudio

Los estudios evaluados muestran una relación clara entre el polimorfismo rs1800795 y las enfermedades crónicas, de acuerdo con la Figura 8, algunos estudios indican un efecto protector, como el estudio de (Bucci et al., 2023), mientras que otros estudios apuntan a un efecto de riesgo, como es el caso de (Braga et al., 2014). Además, el rombo final representa el tamaño del efecto agrupado de los datos analizados; en este metaanálisis, el rombo se encuentra cerca de la línea de no efecto, lo que indica una relación poco significativa sobre el polimorfismo *IL-6* -174 G/C y el desarrollo de enfermedades no transmisibles, no obstante, el genotipo GG y GC puede actuar como protector y de riesgo, tal es el caso en enfermedades metabólicas en la que el genotipo GG actúa como efecto de riesgo y el genotipo GC como factor protector ante lupus eritematoso sistémico.

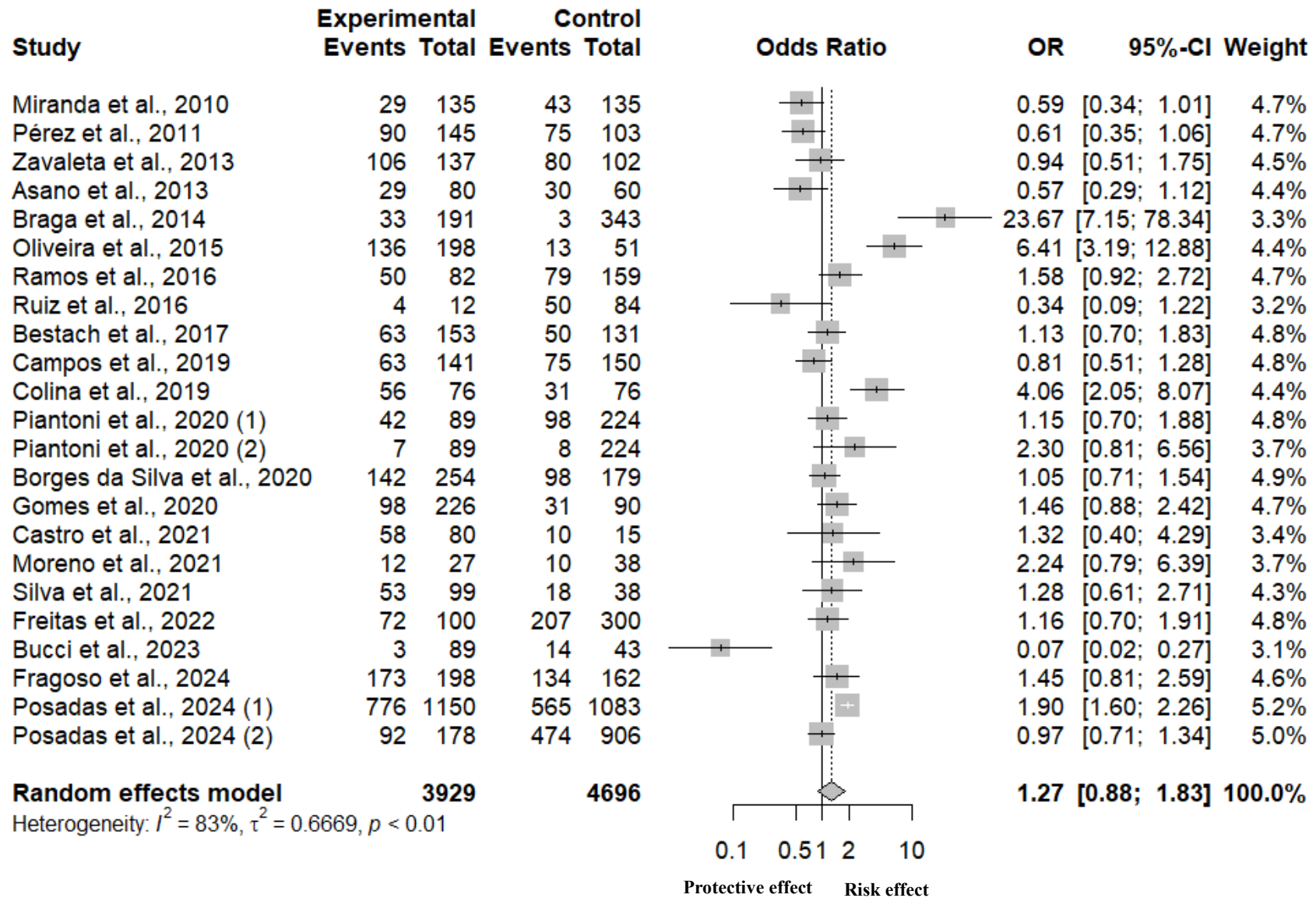


Figura 8. Forest Plot de las enfermedades crónicas asociadas con *IL-6* -174 G>C (GC vs GG). Elaborado por las autoras, 2025

En la Tabla 7 se muestra las características principales de los 24 estudios en relación con la frecuencia genotípica GG vs CC incluidos en el metaanálisis.

Tabla 7. Distribución de la frecuencia genotípica GG vs CC del polimorfismo -174 G>C del gen *IL-6* en pacientes con enfermedades crónicas y controles sanos

Estudio	Año	País	Enfermedad	Modelo genético	GG vs CC			
					N.º casos	Total N.º casos	N.º control	Total N.º control
Miranda et al	2010	Brasil	Sobrecrecimiento gingival	GG	29	135	43	135
Pérez et al	2011	Chile	Diabetes mellitus 1	GG	90	145	75	103
Zavaleta et al	2013	México	Artritis Reumatoide	GG	106	137	80	102
Braga et al	2014	Brasil	Pérdida auditiva	GG	33	191	3	343
Fraga et al	2015	Brasil	Deterioro cognitivo	CC	5	14	10	13
Oliveira et al	2015	Brasil	Obesidad/Disfunción cardiometabólica	GG	136	198	13	51
Milano et al	2016	Brasil	Tuberculosis pulmonar	CC	49	191	70	175
Ramos et al	2016	Brasil	Alzheimer	GG	50	82	79	159
Ruiz et al	2016	México	Artritis Reumatoide con tratamiento con Metotrexato y Leflunomida	GG	4	12	50	84
Tetzlaff et al (1)	2016	Argentina	Hemocromatosis	CC	16	37	4	37
Bestach et al	2017	Argentina	Síndrome mielodisplásico/ Citopenia	GG	63	153	50	131
Santos et al	2018	Brasil	Obesidad severa	CC	33	100	18	49

Tetzlaff et al (2)	2018	Argentina	Sobrecarga de hierro primaria con mutaciones de hemocromatosis en pacientes varones	CC	16	37	18	37
Campos et al	2019	Brasil	Diabetes mellitus 1	GG	63	141	75	150
Colina et al	2019	Ecuador	Cardiopatía isquémica	GG	56	76	31	76
Gomes et al	2020	Brasil	Chagas con y sin VIH	GG	98	226	31	90
Castro et al	2021	Brasil	Mucositis oral	GG	58	80	10	15
Moreno et al	2021	México	Neuroblastoma	GG	12	27	10	38
Silva et al	2021	Brasil	Artritis Reumatoide/Síndrome de Sjögren	GG	53	99	18	38
Freitas et al	2022	Brasil	Hepatitis C	GG	72	100	207	300
Bucci et al	2023	Argentina	<i>Helicobacter pylori</i> presente en gastritis crónica con metaplasia intestinal	GG	3	89	14	43
Fragoso et al	2024	México	Diabetes tipo 2	GG	173	198	134	162
Posadas et al (1)	2024	México	Enfermedad coronaria prematura	GG	776	1150	565	1083
Posadas et al (2)	2024	México	Ateroesclerosis	GG	92	178	474	906

Nota: Elaborado por las autoras, 2025

El Odds Ratio media estimada basada en el modelo de efectos aleatorios fue 1,2049 (IC del 95 %: 0,8043 a 1,8049), tal y como indica la Tabla 8. Por lo tanto, el resultado medio no difiere significativamente de cero ($Z = 0,90$; $p = 0,3660$).

Tabla 8. Modelo de efecto aleatorios en relación con la frecuencia genotípica (GG vs CC)

	Z	p-value	OR	CI Lower Bound	CI Upper Bound
Intercept	0.90	0.3660	1.2049	0.8043	1.8049

Nota. Tabla creada por las autoras (2025) en base a los datos obtenidos en Rstudio empleando Random effects model

Según la prueba Q, los resultados parecen ser heterogéneos ($Q = 155,82$, $p < 0,0001$, $\text{Tau}^2 = 0,8565$, $I^2 = 84,9\%$), como se observa en la Tabla 9. Por ello, aunque el resultado es positivo, en muy pocos estudios el resultado es negativo.

Tabla 9. Cuantificación y test de heterogeneidad en relación con la frecuencia genotípica (GG vs CC)

Tau	Tau²	I²	H	Q	d.f.	p-value
0,9255	0.8565 (SE= 0.2848)	84.9%	2.57	155.82	23	<0,0001

Nota. Tabla creada por las autoras (2025) en Rstudio

La mayoría de los estudios evaluados presentan una asociación entre el polimorfismo -174 G/C y el riesgo de padecer enfermedades crónicas, de acuerdo con la Figura 9, se evidencian casos con un efecto protector, como el estudio de (Fraga et al., 2015), mientras que otros estudios apuntan a un efecto de riesgo, como es el caso de (Tetzlaff et al., 2016). Además, el rombo final evidencia el tamaño del efecto agrupado de los datos; en este gráfico, el rombo se encuentra cerca de la línea de no efecto, lo que señala que, no existe una correspondencia clara sobre el polimorfismo rs1800795 del gen *IL-6* y el desarrollo de ENT, no obstante, el genotipo CC puede actuar como protector y el genotipo GG como de riesgo, tal es el caso en enfermedades neurológicas en la que actúa como efecto protector y como efecto de riesgo en enfermedades hematológicas.

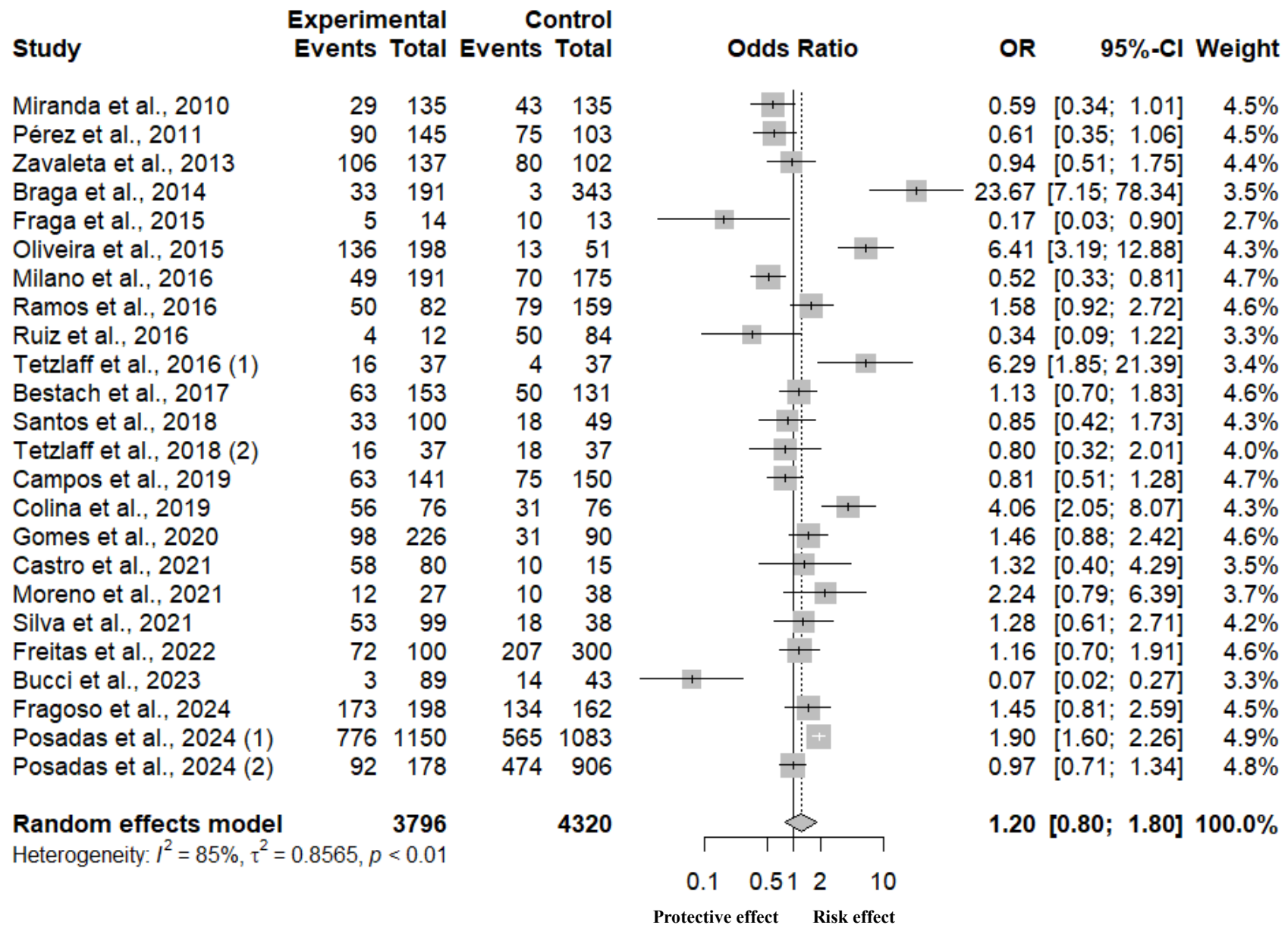


Figura 9. Forest Plot de las enfermedades crónicas asociadas con *IL-6* -174 G>C (GG vs CC). Elaborado por las autoras, 2025

En la Figura 10, se muestra un Funnel Plot de los estudios incorporados en el metaanálisis, dicho gráfico, evidencia que no existe ningún sesgo de publicación, debido a que posee una distribución simétrica y mínimas diferencias significativas, tanto en el lado derecho como en el lado izquierdo, en consecuencia, los resultados del metaanálisis son confiables y representan una menor probabilidad de que se esté sobreestimando el efecto protector y efecto de riesgo en relación a la frecuencia genotípica del polimorfismo rs1800795.

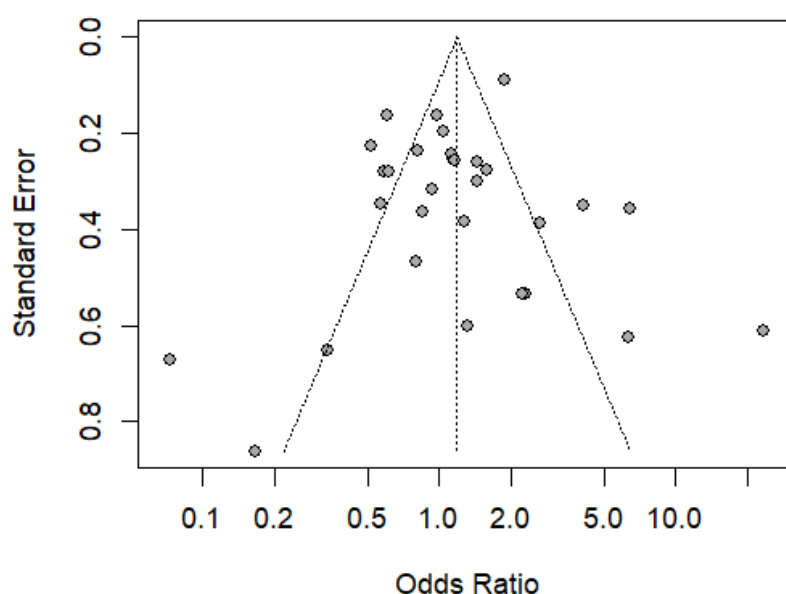


Figura 10. Funnel Plot de las enfermedades crónicas asociadas con *IL-6* -174 G>C (GC, CC y GG).
Elaborado por las autoras, 2025

Como se observa en la Figura 11, el diagrama de Sankey, demuestra la asociación explícita entre los genotipos GC, CC y GG del polimorfismo -174 G/C del gen *IL-6* y la prevalencia a distintas enfermedades crónicas. Los resultados indican que el genotipo GG se asocia con una mayor variedad de enfermedades no transmisibles, especialmente con enfermedades metabólicas (diabetes mellitus tipo 1, hemocromatosis y obesidad), autoinmunes (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y síndrome de Sjögren), cardiovasculares (cardiopatía isquémica,

enfermedad coronaria prematura y aterosclerosis) y bucales (mucositis oral y sobrecrecimiento gingival), estos hallazgos sugieren que este genotipo podría ser un factor de riesgo para desarrollar múltiples enfermedades crónicas.

En contraste, el genotipo CC muestra una relación con enfermedades metabólicas, mientras que el genotipo GC se vincula principalmente con enfermedades intestinales (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y *Helicobacter pylori*). Estos resultados indican que individuos con genotipo CC y GC podrían ser más susceptibles a desarrollar estos tipos específicos de enfermedades, por lo que, los datos presentados sugieren que el genotipo GG se asocia de manera más general con una mayor susceptibilidad a desarrollar diversas patologías crónicas en comparación con los genotipos CC y GC.

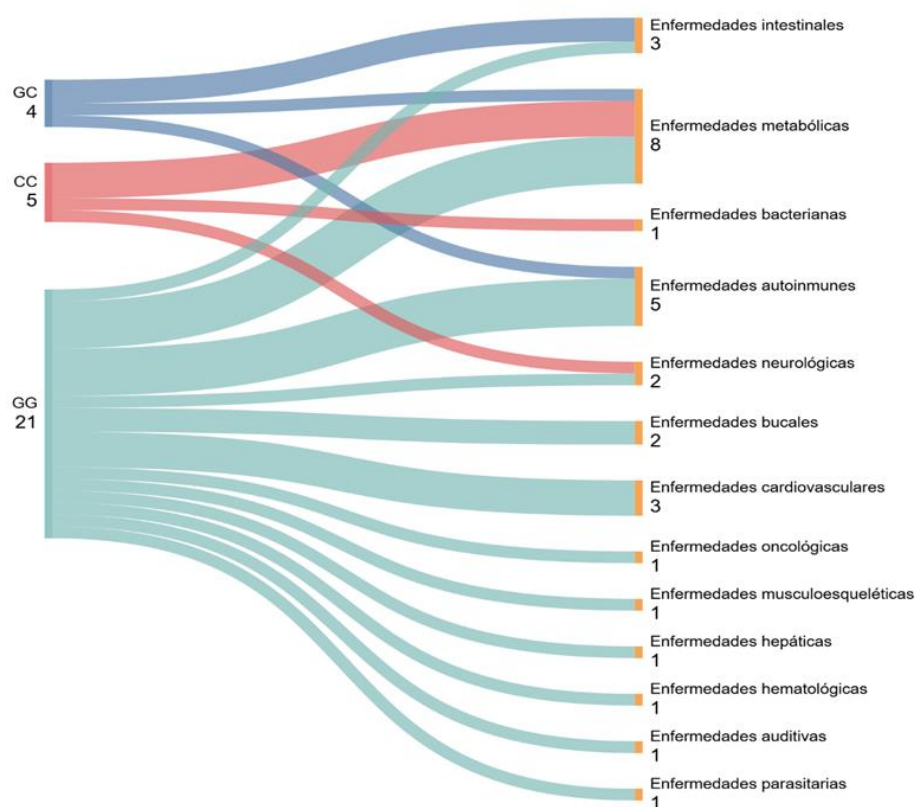


Figura 11. Diagrama de Sankey de las enfermedades crónicas asociadas con *IL-6* -174 G>C (GC, CC y GG). Elaborado en SankeyMatic, por las autoras, 2025.

4.4.Discusión

La prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles ha aumentado de manera significativa en la población de Latinoamérica, las complicaciones a causa de estas se han convertido en una de las problemáticas de la salud más retadoras; de hecho, entre las patologías más comunes se encuentran las enfermedades metabólicas, cardiovasculares, oncológicas, autoinmunes y hepáticas, en consecuencia, en los últimos años, se ha evidenciado que no existe una técnica de diagnóstico que pueda pronosticar el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas antes de que se refleje algún daño o síntomas en un paciente, por consiguiente, se han efectuado estudios de susceptibilidad genética a distintas ENT (Jung et al., 2019).

Se ha determinado que la IL-6 cumple el papel de citocina proinflamatoria en la patogenia de enfermedades crónicas, de hecho, la deficiente regulación de la señalización de IL-6 se ha asociado con las causas de desarrollar diversas enfermedades inflamatorias, autoinmunes e incluso metabólicas, como la diabetes tipo 2, por lo que, un nivel elevado de IL-6 es un indicador de padecimiento de patologías (Ramadan et al., 2022).

Los pacientes con ENT presentan niveles significativamente más altos de IL-6 en comparación con pacientes sanos, en efecto, en esta revisión sistemática y metaanálisis se identificó que el polimorfismo de un solo nucleótido rs1800795 (-174 G/C) del gen *IL-6* se asocia con la susceptibilidad a desarrollar diversas enfermedades crónicas, lo que indica que la frecuencia genotípica GG es una determinación genética de la inflamación en el desarrollo de estas enfermedades (Wang et al., 2019).

La variación característica de la secuencia del gen *IL-6* G-174C se distribuyó de manera amplia en frecuencias variables de pacientes con patologías crónicas y personas sanas; con la

finalidad de analizar el papel del polimorfismo rs1800795 del gen *IL-6* en la predicción del riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles, realizamos metaanálisis de estudios de casos experimentales y casos controles elegibles; en donde se evaluó la relación entre el polimorfismo -174 G/C en el gen *IL-6*, en conjunto con las frecuencias genotípicas GC, CC y GG, y la susceptibilidad de riesgo de afecciones crónicas.

El estudio realizado por (Chai et al., 2022) muestra que el genotipo GC presenta más posibilidades de estar asociados con enfermedades crónicas, mientras que, los portadores del genotipo CC, poseen una mínima posibilidad, actuando como protector frente a enfermedades no transmisibles en comparación con los portadores del genotipo homocigoto recesivo GC, respecto a ello y acorde con el metaanálisis (GC vs CC) del polimorfismo -174 G/C, diversos estudios indican un $OR > 1$, como Tetzlaff et al., 2016, en el cual el genotipo CC aumenta el riesgo de hemocromatosis en una población de adultos en Argentina, sin embargo, algunos estudios señalan un $OR < 1$ como el de Milano et al., 2016, mostrando que el genotipo GC podría estar relacionado con una menor susceptibilidad a desarrollar tuberculosis pulmonar en una población brasileña. De igual manera, en relación con un OR cercano a 1, Santos et al., 2018 ($OR = 0,85 [0.42; 1.73]$) indica que no existe diferencias significativas entre los individuos portadores del genotipo GC y CC para patologías crónicas metabólicas, relacionándose con el estudio de (Yao et al., 2023), el cual evaluó la susceptibilidad de desarrollar diabetes en presencia al genotipo GC y CC en una población de China.

En relación a ello, el OR global de 0,99 [0.67; 1.45] indica que tanto el genotipo GC como el CC puede actuar como efecto protector y de riesgo ante diversas enfermedades, esto debido a que el rombo se encuentra en todo el centro de la línea de no efecto, además, la alta heterogeneidad ($I^2 = 64\%$), muestra que hay una diferencia significativa entre los estudios, lo que manifiesta

diferencias entre la metodología evaluada, número de casos controles y experimentales, de igual forma, podría deberse al comportamiento del genotipo GC y CC del polimorfismo rs1800795 ante diversas patologías, este se relaciona con los resultados obtenidos ante el análisis del polimorfismo -174 G/C en el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2 (Cui et al., 2020).

Del mismo modo, se analizó el comportamiento del genotipo GC vs GG con el riesgo a padecer enfermedades crónicas ante la presencia del polimorfismo rs1800795 del gen *IL-6*; un estudio establecido por (Labiad et al., 2023) sugiere que el genotipo GG es el que mayor nivel de susceptibilidad frente a diversas inflamaciones crónicas, como las enfermedades autoinmunes, no obstante, se ha demostrado que el genotipo GC también actúa como efector de riesgo (Chunmin & Cheng, 2019). En base a ello y de acuerdo al metaanálisis efectuado sobre el genotipo GC vs GG del polimorfismo -174 G>C, en varios estudios se evaluó esta asociación genética mostrando un OR >1, tal es caso de Braga et al., 2014, el cual sugiere que el genotipo GG está relacionado con el riesgo de pérdida auditiva, estudio evaluado en una población brasileña, por el contrario, algunos autores reportan en sus resultados un OR<1, visualizado en el estudio de Bucci et al., 2023, indicando que en una población argentina existe una mínima susceptibilidad o efecto inespecífico a ENT, destacando que la mayoría de los estudios determinan que el genotipo GG actúa como efector de riesgo.

Dentro de este metaanálisis, se evidencia un OR cercano a 1, respectivamente el estudio realizado por Posadas et al., 2024 (1) (0,97 [0.71; 1.86]), indicando que no existe diferencias notables entre los portadores del genotipo GC y el genotipo homocigoto GG. El OR global de (1,27 [0.88; 1.83]) muestra un leve aumento para el lado del efecto de riesgo a padecer patologías crónicas relacionados con el genotipo GG, sin embargo, el rombo final toca la línea de no efecto, lo que sugiere que existe una relación poco significativa sobre el riesgo de padecer enfermedades

ante la presencia del polimorfismo *IL-6* -174 GC, sin embargo, es clave para la identificación del comportamiento de los genotipos, por consiguiente, los resultados muestran una tendencia relevante hacia un mayor riesgo a desarrollar patologías crónicas en los individuos portadores del genotipo GC y CC, por lo que, dependiendo del genotipo portado se puede determinar el efecto protector o de riesgo contra enfermedades no transmisibles.

El genotipo GG se asocia con niveles altos de *IL-6*, influyendo en la inflamación crónica, mientras que el genotipo CC podría conferir una protección frente a enfermedades inflamatorias clínicas debido a que está asociado con menores niveles de *IL-6*, en base a ello y de acuerdo con el metaanálisis del genotipo G >C (GG vs CC) del polimorfismo rs1800795, varios estudios muestran $OR > 1$ como Moreno et al., 2021 ($OR = 2.24 [0.79; 6.39]$), el cual sugiere que el genotipo GG incrementa el riesgo de neuroblastoma en una población infantil de México, este resultado se compara con el estudio de (Zhao et al., 2018) que indica que el genotipo mencionado podría indicar que un tumor es maligno y propenso a propagarse, por lo que su presencia se asocia con un mal pronóstico dentro del diagnóstico de neuroblastoma en niños chinos.

Así también algunos estudios reportan un $OR < 1$ como Fraga et al., 2015 ($OR = 0.17 [0.03; 0.90]$), indicando que el genotipo GG en población brasileña podría tener una menor susceptibilidad a enfermedades neurodegenerativas o un efecto no significativo en ese caso específico, el genotipo CC significó un mayor riesgo de deterioro cognitivo; sin embargo, esto podría deberse a factores como la intervención con otras variables genéticas tal como se menciona en el estudio de (Lawrence et al., 2024) que el polimorfismo rs1800795 no tienen una asociación significativa con Alzheimer. Con respecto a OR cercano a 1, Campos et al., 2019 ($OR = 0.81 [0.51; 1.28]$) sugiere que no hay una diferencia significativa en la susceptibilidad entre los individuos con genotipo GG y CC para diabetes mellitus tipo 1 en población euro-brasileña, relacionándose con

el estudio de (Alghamdi et al., 2024) que expone que no está claro si el genotipo GG representa una asociación positiva al riesgo, puesto que más bien se relaciona al genotipo mencionado con un menor riesgo de diabetes tipo 1.

El Odds Ratio global de 1.20 [0.80; 1.80] indica un leve aumento en la predisposición a enfermedades crónicas asociadas con el genotipo GG; sin embargo, como el intervalo de confianza incluye el valor 1, el efecto no es del todo consistente, aunque hay una tendencia hacia mayor riesgo, no se puede concluir que sea sólido, puesto que la alta heterogeneidad ($I^2 = 85\%$) refleja variabilidad significativa entre los estudios, influida por diferencias en poblaciones, metodologías, tamaños muestrales y la interacción de IL-6 con otros factores genéticos y ambientales, en línea con lo reportado en (Liu et al., 2021), donde la asociación de este polimorfismo es controvertida debido a las inconsistencias a causa de que las distribuciones genotípicas del gen *IL-6* divergen entre las diferentes poblaciones geográficas estudiadas.

Los resultados obtenidos muestran una tendencia hacia una mayor susceptibilidad a enfermedades crónicas en los individuos con el genotipo GG en comparación con CC, lo que resulta coherente con la literatura existente y comprueba la hipótesis planteada, los niveles elevados de IL-6 pueden estar implicados en procesos inflamatorios asociados a enfermedades crónicas como artritis, cardiovasculares y diabetes, basándose en que el genotipo puede influir en la susceptibilidad o la protección contra ENT, (Ren et al., 2023) expone que existe una asociación positiva entre el genotipo GG y el riesgo de hipertensión en una población de Taiwán; no obstante, en la población caucásica de esta zona no se encontró relación con la incidencia de hipertensión.

Se confirma que, en la mayoría de los estudios, el genotipo GG de *IL-6* -174 G>C está asociado con un mayor riesgo de enfermedades crónicas; no obstante, la alta heterogeneidad podría

estar relacionada con factores como el tipo de enfermedad crónica, esto podría estar influyendo en los resultados (Aleagha et al., 2021). Se han comprobado que el polimorfismo puede comportarse de diferente forma dependiendo también de la enfermedad y la población estudiada, el estudio realizado por (Shaswati et al., 2023) reveló que el genotipo GG y CC tenían una asociación significativa con mayor riesgo de cáncer de cuello uterino en mujeres de India y Túnez, mientras que en mujeres austriacas se demostró que el genotipo GG podría actuar como protector contra el desarrollo de cáncer de cuello uterino.

Con respecto al diagrama de Sankey, este ofrece una visualización importante de la relación entre los genotipos GC, GG y CC del polimorfismo *IL-6* -174 G>C y la distribución de diversas enfermedades crónicas reportadas en la selección de artículos de la revisión sistemática previa al metaanálisis, este diagrama presenta un análisis gráfico que muestra al genotipo GG como el más relevante, puesto que se asocia principalmente con enfermedades bucales, tal como lo menciona el estudio (Mazurek et al., 2024), donde se relaciona el riesgo de periodontitis, promoviendo la progresión de esta enfermedad.

Así también el genotipo CC muestra una mayor asociación con enfermedades metabólicas, lo cual es consistente con estudios previos como (Obirikorang et al., 2024) que vinculan el genotipo con pacientes diabéticos con mal control glucémico y alta resistencia a la insulina, mientras que el genotipo GC representa una distribución más dispersa de ENT, lo que muestra un efecto intermedio en comparación con los otros dos genotipos homocigotos, el estudio (Posadas, et al., 2024) (2) en el espectro de la enfermedad aterosclerótica, considera el alelo C como un factor de riesgo para el aumento de grosor íntima-media carotídeo, mientras que el alelo G no tiene una asociación significativa.

En base a los resultados obtenidos, se afirma la relación que existe entre el polimorfismo rs1800795 y sus genotipos GG, CC y GC con las enfermedades crónicas, se establece que existe una asociación de riesgo o protección según el espectro de la enfermedad de interés, la población estudiada y los factores ambientales que intervienen en el desarrollo de las ENT en Latinoamérica, comparando los resultados del metaanálisis con estudios realizados a nivel global para establecer la relación significativa que tiene este polimorfismo con la amplia clasificación de las enfermedades crónicas.

Capítulo V

5. Conclusiones y Recomendaciones

5.1. Conclusiones

Los resultados obtenidos sugirieron que el genotipo GG del polimorfismo rs1800795 se asocia a un riesgo significativamente mayor de desarrollar enfermedades crónicas no transmisibles, teniendo en cuenta los factores que intervienen en el comportamiento del polimorfismo como la dotación genética según la etnia de los individuos, la epigenética y el desarrollo de cada ENT.

La revisión sistemática de la literatura científica permitió obtener una visión actualizada sobre la asociación entre el polimorfismo rs1800795 del gen *IL-6* y la susceptibilidad a enfermedades crónicas en la población Latinoamericana, lo que posibilitó la identificación de lagunas de conocimiento actuales para establecer las bases de futuras investigaciones.

El metaanálisis determinó con precisión la frecuencia de los genotipos GC, CC y GG del polimorfismo -174 G/C en la población Latinoamericana, esto proporcionó información fundamental para evaluar el riesgo asociado a cada genotipo con respecto al desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles y establecer comparaciones con otras poblaciones estudiadas.

El estudio permitió evaluar la presencia de ciertos genotipos con la gravedad clínica de enfermedades, a través de la identificación de subgrupos de individuos con mayor riesgo en función a su perfil genético, lo que conllevó a que se fomente la implementación de estrategias de prevención y detección temprana de ENT.

5.2.Recomendaciones

Se sugiere realizar investigaciones experimentales sobre la detección de polimorfismo rs1800795 en el gen *IL-6* en la población ecuatoriana, para ello se podría dividir el análisis de los genotipos genéticos por subgrupos, en la que se incorpore el tipo de enfermedad estudiada y antecedentes médicos, lo que aportaría a la determinación de posibles variaciones en la asociación genética entre el polimorfismo rs1800795 y la susceptibilidad a desarrollar enfermedades crónicas.

Se recomienda analizar de manera individualizada la gravedad clínica vinculada a cada genotipo o alelo estudiado, incluyendo diferentes proteínas proinflamatorias, polimorfismos y tipos de enfermedades, con la finalidad de efectuar análisis comparativos entre el comportamiento de efecto protector y de riesgo de cada genotipo por categoría de enfermedades crónicas.

Para profundizar sobre los mecanismos moleculares presentes en el gen *IL-6* -174 GC y la inflamación crónica, se recomienda investigar la regulación de expresión genética y el papel del sistema inmunológico ante la presencia del polimorfismo rs1800795 en el padecimiento de diversas enfermedades crónicas.

La investigación sobre la asociación entre polimorfismo rs1800795 en el gen *IL-6* y el riesgo a desarrollar enfermedades, es un tema de suma importancia a nivel biotecnológico, sobre todo en el área de genética humana y genómica, debido a que puede contribuir de manera significativa a la detección temprana de enfermedades, por ello, se sugiere profundizar el estudio de distintos polimorfismos relacionados a enfermedades, sea a nivel bibliográfico o experimental.

6. Referencias Bibliográficas

- Ahmed, I. A., Kharboush, T. G., Al-Amodi, H. S., Kamel, H. F. M., Darwish, E., Mosbeh, A., Galbt, H. A., Abdel-Kareim, A. M., & Abdelsattar, S. (2024). Interleukin-1 Beta rs16944 and rs1143634 and Interleukin-6 Receptor rs12083537 Single Nucleotide Polymorphisms as Potential Predictors of COVID-19 Severity. *Pathogens*, 13(10), 915. <https://doi.org/10.3390/pathogens13100915>
- Al-Ahmad, M., Ali, A., Maher, A., & Haider, M. Z. (2024). Association between interleukin-6-174G/C gene polymorphism and asthma severity: exploring the role of total serum IgE, blood eosinophils, and FeNO as markers of type 2 inflammation. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s13223-024-00880-0>
- Aleagha, O. E., Oltulu, P., & Sadeghi, M. (2021). Association between interleukin 6 polymorphisms (rs1800796, rs1800795, rs2069837, rs17147230, and rs1800797) and hepatocellular carcinoma susceptibility: A meta-analysis. *Clinical and Experimental Hepatology*, 6(4), 359–366. <https://doi.org/10.5114/ceh.2020.102171>
- Alghamdi, A. H., El-Sherbini, S. M., Shatla, I. M., Mady, E. A., & El-Refaei, M. F. (2024). Impacts of circulating cytokine levels and gene polymorphism predisposition on type 1 diabetes mellitus. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 29(4), 250–257. <https://doi.org/10.6065/apem.2346178.089>
- Al-Hadlaq, S. M., Balto, H. A., Hassan, W. M., Marraiki, N. A., & El-Ansary, A. K. (2022). Biomarkers of non-communicable chronic disease: an update on contemporary methods. *PeerJ*, 10. <https://doi.org/10.7717/peerj.12977>

- Andrade, L., Erazo, V., Lino, D., Muñoz, M., Albán, T., & López, J. (2021). *Enfermedades crónicas y su atención integral y psicológica* (Primera). Instituto de Investigaciones Transdisciplinarias Ecuador - BINARIO. <https://binario.com.ec/wp-content/uploads/2021/08/Libro-Enfermedades-cronicas...-A5.pdf>
- Bargas, N. F., Valadez González, N., Ruiz, L., Ligia, G., Gamboa, V., Manuel, V., Aguilar, M., Nakazawa, Y., Guillermo, U., & Pacheco, V. (2024). *ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO IL-6 RS1800795 CON LA DIABETES TIPO 2 Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS RELACIONADAS*. <https://orcid.org/0000-0002-6882-3279>.
- Betancourth-Arteaga, I., Rodriguez-Patiño, E., Gómez-Naranjo, R. F., & Chavez Vivas, M. (2022). Variación en un solo nucleótido en genes de citocinas como marcadores de enfermedades. *Acta Médica Costarricense*, 64(1), 20–33. <https://doi.org/10.51481/amc.v64i1.1136>
- Bhushan Raju, S., Tej Madipalli, R., Corsonello, A., & Mary Andrade, J. (2022). *Prevalence and associated risk factors of chronic kidney disease: A case study within SIME clinics in Quito, Ecuador 2019–2021*.
- Bonilla-Sierra, P., Vargas-Martínez, A. M., Davalos-Batallas, V., Leon-Larios, F., & Lomas-Campos, M. D. L. M. (2020). Chronic diseases and associated factors among older adults in Loja, Ecuador. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(11). <https://doi.org/10.3390/ijerph17114009>
- Braga, M. P., Maciel, S. M., de Moraes Marchiori, L. L., & Poli-Frederico, R. C. (2014). Associação entre interleucina-6 polimorfismo na região de -174 G/C e perda auditiva em idosos com história de exposição ao ruído ocupacional. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 80(5), 373–378. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.07.001>

- Bucci, P., Barbaglia, Y., Tedeschi, F., & Zalazar, F. (2023). *Helicobacter pylori* infection: A balance between bacteria and host. *Revista Argentina de Microbiologia*, 55(1), 60–67. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2022.04.003>
- Bulbul, O., Gurkan, C., & Kidd, K. (2021). *Current and Emerging Trends in Human Identification and Molecular Anthropology* (O. Bulbul, C. Gurkan, & K. K. Kidd, Eds.). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/978-2-88966-913-4>
- Campos, L. P., Graciolo, V., Sousa, M. M., Martins, B. R., Souza, S. W., Alberton, D., Picheth, G., & Rego, F. G. M. (2019). Polymorphisms rs1800795 of interleukin-6 and rs2228145 of interleukin-6 receptor genes in euro-Brazilians with adult-onset type 1 diabetes mellitus. *Genetics and Molecular Research*, 18(3). <https://doi.org/10.4238/gmr18260>
- Chai, J., Cao, X. L., & Lu, F. (2022). Association of Interleukin-6–174G/C Polymorphism With Ischemic Stroke: An Updated Meta-Analysis. In *Frontiers in Neurology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.799022>
- Chen, & Hong-zhuo. (2020). Association of IL-6 174G/C (rs1800795) and 572C/G (rs1800796) polymorphisms with risk of osteoporosis: A meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03334-x>
- Chen, L., Chen, W., Zhu, H., Peng, B., Hou, C., Zeng, Y., Liao, Y., Wu, W., & Li, X. (2024). Clinical characteristics and significance of interleukin-6 and interleukin-8 in cerebrospinal fluid of children with bacterial meningitis. *Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics*, 39(8), 584–588.

- Cheng, Z., Zhang, C., & Mi, Y. (2022). IL-6 gene rs1800795 polymorphism and diabetes mellitus: a comprehensive analysis involving 42,150 participants from a meta-analysis. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00851-8>
- Choi, J. Y., & Rhee, C. K. (2020). Diagnosis and treatment of early chronic obstructive lung disease (COPD). In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 9, Issue 11, pp. 1–20). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcm9113426>
- Chunmin, Z., & Cheng, Z. (2019). *IL-6 gene rs1800795 polymorphism and diabetes mellitus: a comprehensive analysis involving 39099 participants*. <https://doi.org/10.21203/rs.2.16985/v1>
- Colina, R., Cárdenas, L., Guzmán, E., Cruz, F., Caiza, F., Espinoza de los Monteros, R., & Vicuña, Y. (2019). Relación de los polimorfismos G-174C y G-572C de la interleucina-6 y C-511T y C+3953T de la interleucina-1 con la cardiopatía isquémica en Quito, Ecuador. *Revista Argentina de Cardiología*, 87(2), 98–102. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v87.i2.14330>
- Cui, J., Zhang, X., Guo, C., & Zhang, L. (2020). The association of interleukin-6 polymorphism (rs1800795) with microvascular complications in Type 2 diabetes mellitus. *Bioscience Reports*, 40(10). <https://doi.org/10.1042/BSR20201105>
- Darvishi, N., Salari, N., Bokaei, S., Shohaimi, S., & Mohammadi, M. (2023). The Effect of IL-6 174G > C Gene Polymorphism on Gastrointestinal Cancer: a Systematic Review and Meta-analysis. In *Indian Journal of Surgical Oncology* (Vol. 14, Issue 2, pp. 411–422). Springer. <https://doi.org/10.1007/s13193-022-01698-1>
- Dhall, A., Patiyal, S., Sharma, N., Usmani, S. S., & Raghava, G. P. S. (2021). Computer-aided prediction and design of IL-6 inducing peptides: IL-6 plays a crucial role in COVID-19. *Briefings in Bioinformatics*, 22(2), 936–945. <https://doi.org/10.1093/bib/bbaa259>

- Ding, J., Su, S., You, T., Xia, T., Lin, X., Chen, Z., & Zhang, L. (2020). Serum interleukin-6 level is correlated with the disease activity of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Clinics*, 75. <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1801>
- Escrig Sos, V. J., Lluca Abella, J. A., Granel Villach, L., & Bellver Oliver, M. (2021). Meta-Analysis: A Basic Way To Understand And Interpret Your Evidence. In *Revista de Senologia y Patologia Mamaria* (Vol. 34, Issue 1, pp. 44–51). Elsevier Doyma. <https://doi.org/10.1016/j.senol.2020.05.007>
- Fraga, V. G., Guimarães, H. C., Teixeira, A. L., Barbosa, M. T., Mateo, E. C. C., Carvalho, M. G., Caramelli, P., & Gomes, K. B. (2015). Genetic predisposition to higher production of interleukin-6 through -174 G > C polymorphism predicts global cognitive decline in oldest-old with cognitive impairment no dementia. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 73(11), 899–902. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20150137>
- González-Castro, T. B., Hernández-Díaz, Y., Pérez-Hernández, N., Tovilla-Zárate, C. A., Juárez-Rojop, I. E., López-Narvaez, M. L., Blachman-Braun, R., Posadas-Sánchez, R., Vargas-Alarcón, G., García-Flores, E., Cazarín-Santos, B. G., Borgonio-Cuadra, V. M., Reyes-López, P. A., & Rodríguez-Pérez, J. M. (2019). Interleukin 6 (RS1800795) gene polymorphism is associated with cardiovascular diseases: A meta-analysis of 74 studies with 86,229 subjects. *EXCLI Journal*, 18, 331–355. <https://doi.org/10.17179/excli2019-1248>
- Grach, S. L., Seltzer, J., Chon, T. Y., & Ganesh, R. (2023). Diagnosis and Management of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 98, Issue 10, pp. 1544–1551). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2023.07.032>

- Greenan-barrett, J., Doolan, G., Shah, D., Virdee, S., Robinson, G. A., Choida, V., Gak, N., de Gruijter, N., Rosser, E., Al-obaidi, M., Leandro, M., Zandi, M. S., Pepper, R. J., Salama, A., Jury, E. C., & Ciurtin, C. (2021). Biomarkers associated with organ-specific involvement in juvenile systemic lupus erythematosus. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 14). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms22147619>
- Guarneri, M., Scola, L., Giarratana, R. M., Bova, M., Carollo, C., Vaccarino, L., Calandra, L., Lio, D., Balistreri, C. R., & Cottone, S. (2022). MIF rs755622 and IL6 rs1800795 Are Implied in Genetic Susceptibility to End-Stage Renal Disease (ESRD). *Genes*, 13(2). <https://doi.org/10.3390/genes13020226>
- Gulubova, M., Chonov, D., Aleksandrova, E., Ivanova, K., Ignatova, M. M., & Vlaykova, T. (2024). Interleukin-6-Positive Immune Cells as a Possible New Immunologic Marker Associated with the Colorectal Cancer Prognosis. *Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology*, 32(5), 233–243. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000001198>
- Guo, K., Lu, Z., Wang, X., & Qiao, J. (2021). Association between single nucleotide polymorphisms of IL-6 and susceptibility to skin cancer: a meta-analysis and systematic review. *Translational Cancer Research*, 10(12), 5110–5122. <https://doi.org/10.21037/tcr-21-1508>
- Hanna, A., & Frangogiannis, N. G. (2020). Inflammatory Cytokines and Chemokines as Therapeutic Targets in Heart Failure. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 34, 849–863. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07071-0/Published>

- Hao, X., Zhao, H., Zhu, L., Li, Z., Yang, J., & Bai, Q. (2024). Inflammatory factor Interleukin-6 and its correlation with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Heliyon*, 10(23). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e39472>
- Harding, D., Chong, M. H. A., Lahoti, N., Bigogno, C. M., Prema, R., Mohiddin, S. A., & Marelli-Berg, F. (2023). Dilated cardiomyopathy and chronic cardiac inflammation: Pathogenesis, diagnosis and therapy. In *Journal of Internal Medicine* (Vol. 293, Issue 1, pp. 23–47). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/joim.13556>
- Hart, P. A., & Conwell, D. L. (2020). Chronic Pancreatitis: Managing a Difficult Disease. In *American Journal of Gastroenterology* (Vol. 115, Issue 1, pp. 49–55). Wolters Kluwer Health. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000421>
- Huaquiá-Díaz, A. M., Chalán-Dávila, T. S., Carrillo-Larco, R. M., & Bernabe-Ortiz, A. (2021). Multimorbidity in Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis. In *BMJ Open* (Vol. 11, Issue 7). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-050409>
- Javier, J. J., & Ortiz, P. (2020). Treatment of chronic venous insufficiency in Latin America. In *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders* (Vol. 8, Issue 4, pp. 667–675). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.01.012>
- Jung, J. H., Seok, H., Choi, S. J., Song, G. G., & Han, Y. (2019). Association between rs1800795 polymorphisms in the interleukin-6 gene and vasculitis: A meta-analysis. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases*, 36(4), 302–310. <https://doi.org/10.36141/svdld.v36i4.8653>

- Karimi-Zarchi, M., Abbasi, H., Javaheri, A., Hadadan, A., Meibodi, B., Tabatabaei, R. S., Ghelmani, Y., & Neamatzadeh, H. (2020). Association of IL-12B rs3212227 and IL-6 rs1800795 polymorphisms with susceptibility to cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. In *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* (Vol. 21, Issue 5, pp. 1197–1206). Asian Pacific Organization for Cancer Prevention. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.5.1197>
- Labiad, N., Messatfa, M., Bouali-Youcef, Y., Kadiri, H., & Ouikhlef, N. (2023). 01 (2023) 2543-3555 c Immunology laboratory, EHU 1 er Novembre. In *Immunologie Clinique* (Vol. 08). <https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/588>
- Lawrence, K. A., Gloger, E. M., Pinheiro, C. N., Schmitt, F. A., & Segerstrom, S. C. (2024). Associations between IL-1 β , IL-6, and TNF α polymorphisms and longitudinal trajectories of cognitive function in non-demented older adults. *Brain, Behavior, and Immunity - Health*, 39. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2024.100816>
- Letelier, L. M., Manríquez, J. J., & Rada, G. (2005). *MEDICINA BASADA EN EVIDENCIA Revisiones sistemáticas y metaanálisis: ¿son la mejor evidencia?*
- Li, J., Jiang, L., Zhou, X., Wu, L., Li, D., & Chen, G. (2020). The association between Interleukin-6 rs1800795/rs1800797 polymorphisms and risk of rotator cuff tear in a Chinese population. *Bioscience Reports*, 40(4). <https://doi.org/10.1042/BSR20200193>
- Lin, Y. J., Anzaghe, M., & Schülke, S. (2020). Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. In *Cells* (Vol. 9, Issue 4). NLM (Medline). <https://doi.org/10.3390/cells9040880>

- Liu, T. W., Wu, Y. R., Chen, Y. C., Fung, H. C., & Chen, C. M. (2021). Polymorphisms of interleukin-6 and interleukin-8 are not associated with parkinson's disease in taiwan. *Brain Sciences*, *11*(6). <https://doi.org/10.3390/brainsci11060768>
- Małkowska, P., & Sawczuk, M. (2023). Cytokines as Biomarkers for Evaluating Physical Exercise in Trained and Non-Trained Individuals: A Narrative Review. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 24, Issue 13). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms241311156>
- Mazurek-Mochol, M., Bonsmann, T., Malinowski, D., Serwin, K., Czerewaty, M., Safranow, K., & Pawlik, A. (2024). Interleukin-6 Receptor Gene rs1800795 Polymorphism and Expression of Interleukin-6 in Gingival Tissue in Patients with Periodontitis. *Microorganisms*, *12*(10). <https://doi.org/10.3390/microorganisms12101954>
- Mehar, R., Swarnakar, S., Lakkakula, S., Verma, H. K., & Bhaskar, L. V. K. S. (2021). Interleukin-6 gene -174G>C promoter polymorphism reduces the risk of periodontitis in Brazilian populations: A meta-analysis. *Journal of Oral Biosciences*, *63*(4), 388–393. <https://doi.org/10.1016/j.job.2021.08.003>
- Metwally, Y. F., Elsaid, A. M., Elsadda, R. R., Refaat, S., & Zahran, R. F. (2023). Impact of IL-6 and IL-1 β Gene Variants on Non-small-cell Lung Cancer Risk in Egyptian Patients. *Biochemical Genetics*. <https://doi.org/10.1007/s10528-023-10596-2>
- Milano, M., Moraes, M. O., Rodenbusch, R., Carvalho, C. X., Delcroix, M., Mousquer, G., Da Costa, L. L., Unis, G., Costa, E. R. D., & Rossetti, M. L. R. (2016). Single nucleotide polymorphisms in IL17A and IL6 are associated with decreased risk for pulmonary

tuberculosis in southern Brazilian population. *PLoS ONE*, 11(2).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147814>

Obirikorang, C., Lokpo, S. Y., Owiredun, W. K. B. A., Ahenkorah-Fondjo, L., Osei-Yeboah, J., Duedu, K. O., Adejumo, E. N., Ametepe, S., Asamoah, E. A., Coffie, S. A., Mawuli, E. N., Essandoh, P., & Kwadzokpui, P. K. (2024). Association between Interleukin-6 Gene Polymorphism (rs1800795 and rs1800796) and Type 2 Diabetes Mellitus in a Ghanaian Population: A Case-Control Study in the Ho Municipality. *BioMed Research International*, 2024. <https://doi.org/10.1155/2024/3610879>

Oldakowska, M., Ściskalska, M., Kepinska, M., Marek, G., & Milnerowicz, H. (2022a). Association of Genetic Variants in IL6 Gene (rs1800795) with the Concentration of Inflammatory Markers (IL-6, hs-CRP) and Superoxide Dismutase in the Blood of Patients with Acute Pancreatitis—Preliminary Findings. *Genes*, 13(2).
<https://doi.org/10.3390/genes13020290>

Oldakowska, M., Ściskalska, M., Kepinska, M., Marek, G., & Milnerowicz, H. (2022b). Association of Genetic Variants in IL6 Gene (rs1800795) with the Concentration of Inflammatory Markers (IL-6, hs-CRP) and Superoxide Dismutase in the Blood of Patients with Acute Pancreatitis—Preliminary Findings. *Genes*, 13(2).
<https://doi.org/10.3390/genes13020290>

Organización Mundial de la Salud. (2022). *MONITOREO DE LOS AVANCES EN RELACIÓN CON LAS ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES 2022*. 1–205.
<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/356888/9789240050105-spa.pdf?sequence=1>

- Orozco-Levi, M., Cáneva, J., Fernandes, C., Restrepo-Jaramillo, R., Zayas, N., Conde, R., Diez, M., Jardim, C., Pacheco Gallego, M. C., Melatini, L., Valdéz, H., & Pulido, T. (2022). Differences in health policies for drug availability in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension across Latin America. *Pulmonary Circulation*, 12(1). <https://doi.org/10.1002/pul2.12012>
- Pacheco-Soto, B. T., Porchia, L. M., Lara-Vazquez, W. C., Torres-Rasgado, E., Perez-Fuentes, R., & Gonzalez-Mejia, M. E. (2021). The association between interleukin-6 promoter polymorphisms and rheumatoid arthritis by ethnicity: A meta-analysis of 33 studies. *Reumatologia Clinica*, 17(8), 447–455. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.03.004>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021a). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. In *The BMJ* (Vol. 372). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021b). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. In *The BMJ* (Vol. 372). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

- Pereira, L. C., Chiarello, M. D., Garcia, K. R., Silva, A. de O., Do Santos, P. H. F., Funghetto, S. S., Prestes, J., & Karnikowski, M. G. de O. (2019). The effect of muscle damage and the il-6-174c/g polymorphism on the serum il-6 levels of older men. *Revista Brasileira de Medicina Do Esporte*, 25(6), 480–484. <https://doi.org/10.1590/1517-869220192506189393>
- Pillajo Sánchez, B. L., Guacho Guacho, J. S., & Moya Guerrero, I. R. (2021). Chronic kidney disease. Literature review The local experience in an Ecuador city. *Revista Colombiana de Nefrologia*, 8(3). <https://doi.org/10.22265/acnef.8.3.396>
- Posadas-Sánchez, R., López-Urbe, Á. R., Fragoso, J. M., & Vargas-Alarcón, G. (2024). Interleukin 6 polymorphisms are associated with cardiovascular risk factors in premature coronary artery disease patients and healthy controls of the GEA Mexican study. *Experimental and Molecular Pathology*, 136. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2024.104886>
- Posadas-Sánchez, R., López-Urbe, Á. R., Reyes-Barrera, J., Ramírez-Bello, J., Martínez-Alvarado, M. del R., & Vargas-Alarcón, G. (2024). Increased carotid intima-media thickness and cardiometabolic risk factors are associated with IL-6 gene polymorphisms in Mexican individuals: The Genetics of Atherosclerotic Disease Mexican study. *Biomolecules and Biomedicine*, 24(2), 315–322. <https://doi.org/10.17305/bb.2023.9495>
- Puig-García, M., Rivadeneira, M. F., Peralta, A., Chilet-Rosell, E., Benazizi-Dahbi, I., Hernández-Enríquez, M., Torres-Castillo, A. L., Caicedo-Montaña, C., & Parker, L. A. (2023). Access to health services for chronic disease care during the COVID-19 pandemic in Ecuador: A qualitative analysis using a Social Determinants of Health approach. *Global Public Health*, 18(1). <https://doi.org/10.1080/17441692.2023.2224859>

- Queiroz, M. A. F., Santiago, A. M., Moura, T. C. F., Amoras, E. da S. G., Conde, S. R. S. da S., Cayres-Vallinoto, I. M. V., Ishak, R., & Vallinoto, A. C. R. (2022). The IL6-174G/C Polymorphism Associated with High Levels of IL-6 Contributes to HCV Infection, but Is Not Related to HBV Infection, in the Amazon Region of Brazil. *Viruses*, 14(3). <https://doi.org/10.3390/v14030507>
- Ramadan, A., Hemida, R., Mesbah, N. M., Abo-Elmatty, D., & Mehanna, E. (2022). Association of Interleukin-6 rs1800795 and Interleukin-1A rs1800587 Genetic Variants and Their Serum Levels with the Risk of Endometrial Carcinoma in Egyptian Women. *Journal of Medical Sciences*, 10, 1456–1462. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.10713>
- Ren, H., Guo, Z., Qin, W., & Yang, Z. (2023). Association of Interleukin-6 Genetic Polymorphisms (rs1800795, -174C > G and rs1800796, -572G > C) With Risk of Essential Hypertension in the Chinese Population. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.46334>
- Salari, N., Mansouri, K., Hosseinian-Far, A., Ghasemi, H., Mohammadi, M., Jalali, R., & Vaisi-Raygani, A. (2021). The effect of polymorphisms (174G> C and 572C> G) on the Interleukin-6 gene in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Genes and Environment*, 43(1). <https://doi.org/10.1186/s41021-021-00172-8>
- Sevak, V., Chinniah, R., Pandi, S., Sampathkumar, K., Dinakaran, T., & Karuppiah, B. (2024). Association of IL-4 (– 590 C/T) and IL-6 (– 174 G/C) gene polymorphism in South Indian CKD patients. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 25(1). <https://doi.org/10.1186/s43042-024-00476-8>
- Shaswati, M., Oeishy, F. H., Mumu, S. B., Zahid, M. Z. I., Hossain, M., Haque, M. A., Reza, H. M., & Mostaid, M. S. (2023). Polymorphisms of the interleukin-6 (IL-6) gene contribute to

- cervical cancer susceptibility in Bangladeshi women: A case-control study. *Health Science Reports*, 6(5). <https://doi.org/10.1002/hsr2.1238>
- Simões, T. C., Meira, K. C., Dos Santos, J., & Câmara, D. C. P. (2021). Prevalence of chronic diseases and access to health services in brazil: Evidence of three household surveys. *Ciencia e Saude Coletiva*, 26(9), 3991–4006. <https://doi.org/10.1590/1413-81232021269.02982021>
- Sobhan, M. R., Mahdinezhad-Yazdi, M., Dastgheib, S. A., Ahrar, H., Aghili, K., & Neamatzadeh, H. (2020). Association of the IL-6 -174G>C (rs1800795) Polymorphism with Adolescent Idiopathic Scoliosis: Evidence from a Case-Control Study and Meta-Analysis. *Revista Brasileira de Ortopedia*, 55(1), 17–26. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1700813>
- Steinwurz, F., Machado, M. B., Veitia, G., De Paula, J. A., Bautista Martinez, S., Vergara, B. I., Capdevielle, B., Martinez Silva, F. A., & Ramirez, A. L. (2023). Latin America consensus statement inflammatory bowel disease: importance of timely access to diagnosis and treatment. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 16. <https://doi.org/10.1177/17562848231207312>
- Strauss, M., Casares-Marfil, D., Alcaraz, A., Palma-Vega, M., Bosch-Nicolau, P., Lo Presti, M. S., Molina, I., González, C. I., Martín, J., & Acosta-Herrera, M. (2020). Lack of Association of IL6 polymorphism with the susceptibility to Chagas disease in Latin American populations. *Acta Tropica*, 210. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2020.105546>
- Takač, B., Mihaljević, S., Glavaš-Obrovac, L., Kibel, A., Suer-Štević, M., Canecki-Varžić, S., Samardžija, M., Rajkovic, I., Kovač, D., & Štefanić, M. (2020). INTERACTIONS AMONG INTERLEUKIN-6, C-REACTIVE PROTEIN AND INTERLEUKIN-6 (-174) G/C POLYMORPHISM IN THE PATHOGENESIS OF CROHN'S DISEASE AND

ULCERATIVE COLITIS. *Acta Clinica Croatica*, 59(1), 67–80.

<https://doi.org/10.20471/acc.2020.59.01.09>

Tetzlaff, Francisco, W., Meroño, ;, Sorroche, T. ;, Boero, P. ;, Martín, L. ;, Botta, M. ;, Castro, E. ;, Frechtel, M. ;, Rey, G. ;, Daruich, J. ;, Cerrone, J. ;, Brites, G. ;, & Daniel, F. (2016a). Estudio del polimorfismo del promotor del gen de la IL-6 en pacientes con sobrecarga de hierro primaria. *Bioquímica y Patología Clínica*.

Tetzlaff, Francisco, W., Meroño, ;, Sorroche, T. ;, Boero, P. ;, Martín, L. ;, Botta, M. ;, Castro, E. ;, Frechtel, M. ;, Rey, G. ;, Daruich, J. ;, Cerrone, J. ;, Brites, G. ;, & Daniel, F. (2016b). Estudio del polimorfismo del promotor del gen de la IL-6 en pacientes con sobrecarga de hierro primaria. *Bioquímica y Patología Clínica*.

Viorica Iancu, A., Gurau, G., Dumitru, C., Baroiu, L., Chifiriuc, M. C., Lazar, V., Arbune, M., Coman, G., & Draganescu, M. (2020). The Role of Cytokine in the Diagnosis and Monitoring of Patients with Systemic Infections. *R.Chemie*, 71(7), 455–463. <https://doi.org/10.37358/Rev>

Vitkauskaitė, A., Celiesiute, J., Juseviciute, V., Jariene, K., Skrodeniene, E., Samuolyte, G., Nadisauskiene, R. J., & Vaitkiene, D. (2021). IL-6 597a/g (Rs1800797) and 174g/c (rs1800795) gene polymorphisms in the development of cervical cancer in lithuanian women. *Medicina (Lithuania)*, 57(10). <https://doi.org/10.3390/medicina57101025>

Wang, X., Yan, Z., & Ye, Q. (2019). Interleukin-6 gene polymorphisms and susceptibility to liver diseases: A meta-analysis. In *Medicine (United States)* (Vol. 98, Issue 50). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018408>

- Yamamoto-Furusho, J. K., Parra-Holguín, N. N., Juliao-Baños, F., Puentes, F., López, R., Bosques-Padilla, F., Torres, E. A., Nieves-Jiménez, H., Veitia-Velásquez, G. R., Jara-Alba, M. L., Bautista, S., Piñol-Jimenez, F. N., Salgado-Rosado, P., Villa-Ovalles, K. C., Abreu-Martinez, Y. A., Borges, Z., Davila-Bedoya, S., Otoya-Moreno, G., & Iadé-Vergara, B. (2022). Clinical differentiation of inflammatory bowel disease (IBD) in Latin America and the Caribbean. *Medicine (United States)*, 101(3), E28624. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028624>
- Yang, G. X., Chen, H. Y., Yun, Y. F., Jiang, Y. M., Pan, Y. X., Yuan, S. S., Huang, J. J., Su, L., Wu, Y. N., Lu, D., Huang, J. M., & Li, X. Bin. (2022). Association of interleukin-6 gene polymorphism with susceptibility, neurological deficit and recurrence risk of cerebral infarction. *Neurology Asia*, 27(3), 559–565. <https://doi.org/10.54029/2022are>
- Yao, H., Pang, Y., Chen, Y., Si, N., Wu, C., Wang, Z., & Ren, Y. (2023). Association Between Interleukin-6 Gene Polymorphism and Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 16, 3599–3608. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S427873>
- Zhao, Q., Jin, M., Zhang, D.-W., Zhao, W., Wang, X.-S., Yue, Z.-X., Duan, C., Huang, C., & Ma, X.-L. (2018). Serum Interleukin-6 Level and the rs1800795 Polymorphism in its Gene Associated with Neuroblastoma Risk in Chinese Children. *Chinese Medical Journal*, 131(9), 1075–1078. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.230719>
- Zhao, X. F., Yang, M. F., Wu, Y. Q., Zhao, P. N., Zhu, S. Y., Xiong, F., Fan, M., & Li, Y. F. (2022). Association between Interleukin-6 rs1800795 Polymorphism and Serum Interleukin-6 Levels and Full-Term Neonatal Sepsis. *Journal of Pediatric Infectious Diseases*, 17(6), 269–274. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1757882>