



**UNIVERSIDAD POLITÉCNICA SALESIANA
SEDE GUAYAQUIL**

CARRERA DE INGENIERÍA EN BIOTECNOLOGÍA

**DETECCIÓN DEL POLIMORFISMO RS1800795 (-174 G/C) EN EL GEN *IL-6*
MEDIANTE LA TÉCNICA DE QPCR EN PACIENTES
CON COVID-19 PERSISTENTE**

*Trabajo de titulación previo a la obtención
del título de Ingeniera en Biotecnología*

AUTORAS:

GABRIELA MICHELLE SILVA ORTEGA

DENNISSE YAMILET ORTEGA ROSADO

TUTORA:

MSc. CAROLINA ISABEL ULLOA HERAS

GUAYAQUIL - ECUADOR

2026

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

Nosotras, **Gabriela Michelle Silva Ortega** con documento de identificación N° 0928662501 y **Dennisse Yamilet Ortega Rosado** con documento de identificación N° 0951191428; 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, 28 de enero del año 2026

Atentamente,

Gabriela Michelle Silva Ortega

CI: 0928662501

Dennisse Yamilet Ortega Rosado

CI: 0951191428

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

Nosotras, **Gabriela Michelle Silva Ortega** con documento de identificación N° 0928662501 y **Dennisse Yamilet Ortega Rosado** con documento de identificación N° 0951191428, 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 experimental: **“DETECCIÓN DEL POLIMORFISMO RS1800795 (-174 G/C) EN EL GEN *IL-6* MEDIANTE LA TÉCNICA DE QPCR EN PACIENTES CON COVID-19 PERSISTENTE”** , 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, 28 de enero del año 2026

Atentamente,



Gabriela Michelle Silva Ortega

CI: 0928662501



Dennisse Yamilet Ortega Rosado

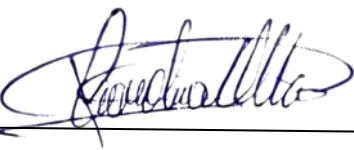
CI: 0951191428

CERTIFICADO DE DIRECCIÓN DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Yo, **Carolina Isabel Ulloa Heras** con documento de identificación N° 0105841217, docente de la Universidad Politécnica Salesiana, declaro que bajo mi tutoría fue desarrollado el trabajo de titulación: “DETECCIÓN DEL POLIMORFISMO RS1800795 (-174 G/C) EN EL GEN *IL-6* MEDIANTE LA TÉCNICA DE QPCR EN PACIENTES CON COVID-19 PERSISTENTE”, realizado por **Gabriela Michelle Silva Ortega** con documento de identificación N° 0928662501 y **Dennisse Yamilet Ortega Rosado** con documento de identificación N° 0951191428, 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, 28 de enero del año 2026

Atentamente,



MsC. Carolina Isabel Ulloa Heras

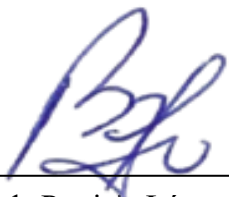
CI: 0105841217

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: “DETECCIÓN DEL POLIMORFISMO RS1800795 (-174 G/C) EN EL GEN *IL-6* MEDIANTE LA TÉCNICA DE QPCR EN PACIENTES CON COVID-19 PERSISTENTE”, realizado por **Gabriela Michelle Silva Ortega** con documento de identificación N° 0928662501 y **Dennisse Yamilet Ortega Rosado** con documento de identificación N° 0951191428, 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, 28 de enero del año 2026

Atentamente,



PhD. Brenda Patricia López Ulloa

CI: 0960450922

Dedicatoria Gabriela Silva

Dedico esta tesis, en primer lugar, a Dios, por guiar mi camino y ser mi fortaleza cada día para seguir adelante.

A mi mamá, Elena Ortega, mi mayor ejemplo de amor, fortaleza y entrega, quien siempre me ha apoyado, comprendido, y se ha esforzado incansablemente por sacarme adelante, incluso en los momentos más difíciles, enseñándome que las caídas no nos detienen, sino que nos enseñan a levantarnos con más firmeza. Su amor infinito, su sacrificio y su ejemplo han marcado profundamente la persona que soy hoy.

A mi abuelita, María Liduvina, quien fue una presencia fundamental en mi vida, un refugio de cariño, ternura y sabiduría, y una parte importante e imprescindible en mi desarrollo personal y universitario.

A Fernando Hurtado, quien ha sido una persona muy especial en mi vida, acompañándome con cariño, paciencia y apoyo constante a lo largo de este camino, brindándome ánimo en los momentos difíciles y compartiendo conmigo cada logro alcanzado.

A Ana Alvarado, quien me ha acompañado durante momentos duros y difíciles, así como en etapas felices y tranquilas, brindándome siempre su amistad.

A mis amigas Dennisse, Andrea, Paola y Majo, quienes han hecho más llevadera, alegre y especial mi vida universitaria.

Y por último a Stitch, mi perrito, que desde hace 9 años ha sido mi fiel compañía durante largas jornadas de estudio y realización de tareas.

Dedicatoria Dennisse Ortega

Dedico este logro primero a Dios, que me ha permitido sentirme agradecida por todo lo que tengo y he logrado.

A las personas más importantes en mi vida, mis padres, Beccy y Ramiro, quienes con mucho esfuerzo me apoyaron a cumplir una meta más en mi vida, la cual voy a atesorar durante toda mi vida, ustedes son ejemplo de resiliencia y apoyo incondicional, lo amo con mi vida, que este sea uno de los muchos logros que anhelo que estén conmigo.

A mi hermana, Wendy, quien me sigue acompañando por estos 4 años más importantes para mí, confiando en mí, siendo muy sincera en sus opiniones, lo cual valoro siempre, y apoyándome a su manera, quiero vernos crecer juntas.

A mis grandes amigas, Andrea, Paola, Denisse y Majo que me acompañaron desde primer semestre y desde ahí no las quise soltar, agradezco haber compartido todo con ustedes, trabajos, conversaciones, risas y llantos, estaré por siempre agradecida con ustedes, las quiero tanto.

A Cielo, Gianella, Paulette, Gabriela, Juan y José por su amistad, fueron fundamentales para que no decaiga durante este proceso, agradezco ser parte de su vida estos últimos años y que me aprecien tanto como yo lo hago.

A todas las personas que conocí durante estos cuatro años que se han convertido en mis amigos o conocidos agradezco haber compartido momentos inolvidables con ustedes.

Agradecimientos Gabriela Silva

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que hicieron posible el desarrollo de esta tesis.

A Dennisse, por su compañía, amistad y apoyo constante durante todo este proceso.

A la PhD. Brenda López, por brindarnos la oportunidad de formar parte del Proyecto Polimorfismo y permitirnos desarrollar este estudio con compromiso y dedicación.

A la MSc. Carolina Ulloa, nuestra tutora, por su guía, disposición permanente y valioso acompañamiento académico.

Al MSc. Jaime Naranjo, por su apoyo continuo y palabras de aliento.

Al Dr. Gualoto y al equipo del laboratorio del Hospital Naval de Guayaquil, por su apertura, orientación y aporte. Asimismo, agradezco al personal del laboratorio de la Universidad Politécnica Salesiana, en especial a Paulo, por su colaboración, amabilidad y disposición permanente para ayudarnos.

A la Universidad Politécnica Salesiana y al Proyecto de Polimorfismos, por impulsar mi formación profesional y financiar este estudio.

Finalmente, agradezco a los docentes y a todas las personas que contribuyeron a mi crecimiento académico y personal.

Muchas gracias a todos.

Agradecimientos Dennisse Ortega

A mi compañera, amiga y próximamente colega Gabriela, quien me dio la oportunidad de compartir y realizar este trabajo de titulación junto a ella, te agradezco por todo.

A la PhD. Brenda López, por ser una pieza fundamental en la realización de este trabajo agradezco su forma de motivarnos y su confianza en nosotras.

A MSc. Carolina Ulloa, nuestra tutora, por su paciencia y comprensión en todo momento y sus opiniones que siempre fueron enriquecedoras.

A todos los docentes y profesionales que conocí durante toda mi formación académica, sin duda no estaría terminando esta etapa de mi vida sin el apoyo que me brindaron en su momento. Especialmente a MSc. Jaime, por su apoyo incondicional, sus palabras de motivación y por expresar su inmenso cariño hacia nuestro semestre, valoro mucho su sinceridad, le agradezco por todo.

Al Dr. Gualoto y al equipo del área de laboratorio del Hospital Naval de Guayaquil, por permitirnos formar parte de su institución por poco tiempo, pero sin duda un tiempo de mucho aprendizaje y valiosos consejos que se tomaron en cuenta durante todo este trabajo y la amabilidad del área de laboratorio clínico.

A los laboratoristas de Biotecnología que siempre estuvieron dispuestos a colaborarnos si lo necesitábamos, especialmente a Paulo, Angie y Carla.

Finalmente, a las personas que me apoyaron de una u otra manera, por lo cual estaré eternamente agradecida, especialmente a Miriam, Heydy y Glenda Ayala, les agradezco por todo.

Resumen

La pandemia de COVID-19 ha impactado significativamente los sistemas de salud a nivel mundial, y un grupo de pacientes ha desarrollado COVID-19 persistente, caracterizado por síntomas inflamatorios prolongados como disnea de esfuerzo, fatiga, alteraciones cognitivas e insomnio. Factores genéticos, en particular los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en genes de citocinas, podrían influir en la persistencia de estos síntomas. El gen IL-6, que codifica la interleucina-6, cumple un papel clave en la respuesta inflamatoria, y el polimorfismo rs1800795 (-174 G/C) ha sido asociado con variaciones en su expresión y con la severidad de enfermedades inflamatorias. El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre el polimorfismo rs1800795 del gen IL-6 y la predisposición al desarrollo de COVID-19 persistente. Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal en pacientes atendidos en el Hospital Naval de Guayaquil (HOSNAG). Se analizaron muestras biológicas de 60 individuos, distribuidos en un grupo de casos (n = 30) y un grupo de controles (n = 30). Las muestras fueron sometidas a extracción de ADN y genotipificación mediante PCR en tiempo real. Los resultados mostraron que el genotipo G/G fue el más frecuente en ambos grupos, así como el alelo G. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución genotípica ni alélica entre los grupos estudiados. En conclusión, los resultados obtenidos sugieren que el polimorfismo rs1800795 del gen IL-6 no se asocia significativamente con la gravedad de la COVID-19 en la población analizada. Estos hallazgos resaltan la complejidad de la respuesta inmune frente al SARS-CoV-2 y la necesidad de estudios con mayor tamaño muestral y diversidad genética para comprender el rol de los factores genéticos en la evolución clínica de la enfermedad.

Palabras clave: COVID-19, IL-6, Interleucina-6, Polimorfismo rs1800795, -174 G/C, qPCR.

Abstract

The COVID-19 pandemic has had a significant global impact on healthcare systems, and a subset of patients has developed long COVID, characterized by persistent inflammatory symptoms such as exertional dyspnea, fatigue, cognitive impairment, and insomnia. Genetic factors, particularly single nucleotide polymorphisms (SNPs) in cytokine-related genes, may influence the persistence of these symptoms. The IL-6 gene, which encodes interleukin-6, plays a key role in the inflammatory response, and the rs1800795 (-174 G/C) polymorphism has been associated with variations in IL-6 expression and with the severity of inflammatory diseases. The aim of this study was to evaluate the association between the rs1800795 polymorphism in the IL-6 gene and the predisposition to developing long COVID. An observational, descriptive, and cross-sectional study was conducted in patients treated at the Hospital Naval de Guayaquil (HOSNAG). Biological samples from 60 individuals were analyzed, distributed into a case group (n = 30) and a control group (n = 30). DNA extraction and genotyping were performed using real-time PCR.

The results showed that the G/G genotype was the most frequent in both groups, as well as the G allele. No statistically significant differences were observed in genotype or allele distribution between the studied groups.

In conclusion, the findings suggest that rs1800795 polymorphism in the IL-6 gene is not significantly associated with COVID-19 severity in the analyzed population. These results highlight the complexity of the immune response to SARS-CoV-2 and the need for studies with larger sample sizes and greater genetic diversity to better understand the role of genetic factors in disease progression.

Keywords: COVID-19, IL-6, Interleukin-6, rs1800795 polymorphism, -174 G/C, qPCR.

Índice de Contenido

Capítulo I.....	1
Antecedentes.....	1
1.1. Introducción.....	1
1.2. Planteamiento del problema	4
1.3. Justificación	5
1.4. Objetivos.....	6
1.4.1. Objetivo general	6
1.4.2. Objetivos específicos	6
1.5. Hipótesis	7
1.5.1. Hipótesis Nula	7
1.5.2. Hipótesis Alternativa	7
Capítulo II.....	8
Marco teórico.....	8
2.1. SARS-CoV-2 y respuesta inmune	8
2.1.1. Definición de SARS-CoV-2.....	8
2.1.3. Mecanismo de entrada y activación inmune.....	9
2.2. COVID-19	10
2.2.1. Definición de COVID-19 y agente etiológico	10
2.2.2. Epidemiología y manifestaciones	10
2.2.3. Respuesta inmunológica frente a la infección	11
2.3. COVID persistente.....	12
2.3.1. Definición OMS/CDC	12
2.3.2. Definición COVID persistente y criterios de diagnóstico	12
2.3.3. Fisiopatología y manifestaciones clínicas principales	12
2.3.4. Impacto económico y social	13
2.3.5. Síntomas persistentes más relevantes	13
2.4. Inflamación e inmunidad en la COVID persistente.....	14
2.4.1. Respuesta inflamatoria.....	14
2.4.2. Tormenta de citocinas.....	14
2.4.3. Biomarcadores inflamatorios asociados	15
2.4.4. Interleucina 6	15
2.4.5. Función y papel en la respuesta inmune.....	15
2.4.6. IL-6 en procesos inflamatorios crónicos.....	16
2.4.7. IL-6 como posible biomarcador en COVID	16
2.5. Gen IL-6	16
2.5.1. Definición de Gen IL-6	16
2.5.2. Función del gen IL-6	17
2.5.3. Localización y regulación.....	17
2.5.4. Mecanismos fisiopatológicos relacionados con IL-6.	17
2.5.5. Relevancia de la IL-6 en la respuesta inflamatoria.....	18

2.5.6. Producción de IL-6 y su papel en la inflamación	18
2.5.7. Importancia de IL-6 en procesos post-virales.....	20
2.5.8. Activación del receptor de IL-6.....	20
2.6 Vía de señalización JAK/STAT3	20
2.6.1. Definición Vía de señalización JAK/STAT3	20
2.6.2. Fosforilación de JAK.....	21
2.6.3. Activación de STAT3.....	21
2.6.4. Relación con inflamación persistente	21
2.7. Polimorfismo rs1800795 (-174 G/C) del gen IL-6.....	21
2.7.1. Descripción del gen IL-6 y su rol en la respuesta inflamatoria sistémica	21
2.7.2. Localización en la región promotora	22
2.7.3. Diferencias entre los alelos G y C	22
2.7.4. Efecto funcional sobre la expresión de IL-6.....	23
2.7.5. Implicaciones clínicas del SNP	23
Respuesta frente a infecciones bacterianas:	
Aunque los genotipos de alta expresión incrementan el riesgo inflamatorio, podrían conferir una respuesta inicial más eficaz frente a determinadas infecciones bacterianas (Liefferinckx, 2022).	24
2.8. Estudios previos sobre el polimorfismo rs1800795 del gen IL-6 en la respuesta inflamatoria sistémica.....	24
2.8.1. Evidencia del rs1800795 en enfermedades inflamatorias.....	24
2.8.2. Estudios previos del SNP en inflamación crónica.....	24
2.8.3. Asociaciones funcionales relevantes para COVID persistente.....	25
2.8.4. Evidencia internacional del rs1800795 en COVID-19.....	26
2.8.5. Estudios sobre la gravedad del COVID-19 agudo y este SNP	26
2.8.6. Estudios sobre inflamación prolongada.....	26
2.8.7. Vacíos en los estudios sobre COVID persistente	27
2.9. Evidencia en Latinoamérica y Ecuador	27
2.9.1. Estudios latinoamericanos sobre IL-6, COVID y enfermedades inflamatorias	27
2.9.2. Investigaciones en Ecuador	28
2.9.3. Ausencia de estudios del polimorfismo rs1800795 en COVID persistente	28
2.9.4. Relevancia local de realizar este estudio en Guayaquil.....	29
2.10. Técnicas de identificación del polimorfismo rs1800795.....	29
2.10.1. PCR en tiempo real (qPCR)	29
2.10.2. Ensayos TaqMan para SNPs (FAM/VIC)	29
2.10.3. Identificación de los genotipos GG, GC, CC	30
Capítulo III	31
Metodología.....	31
3.1. Tipo y diseño de estudio.....	31
3.2. Consideraciones éticas.....	31

3.2.1. Aprobación del comité de ética	32
3.2.2. Consentimiento informado	32
3.2.3. Confidencialidad de datos	33
3.2.4. Normativa vigente	33
3.3. Población y muestra	33
3.3.1. Población objetivo	33
3.3.2. Criterios de inclusión.....	34
3.3.3. Criterios de exclusión	35
3.3.4. Tamaño de muestra.....	36
3.4. Recolección de muestras	36
3.4.1. Venopunción en tubos EDTA.....	36
3.4.2. Rotulado e identificación.....	37
3.4.3. Transporte.....	37
3.4.4. Conservación	37
3.4.5. Bioseguridad.....	38
3.5. Procedimientos de laboratorio	38
3.5.1. Extracción de ADN	38
3.5.2. Cuantificación y evaluación de la calidad del ADN.....	39
3.5.3. Genotipificación del polimorfismo rs1800795 mediante qPCR.....	39
3.5.4. Control de calidad.....	40
3.6. Análisis estadístico	40
3.6.1. Cálculo de frecuencias genotípicas.....	40
3.6.2. Verificación del Equilibrio de Hardy–Weinberg.....	40
3.6.3. Prueba de Chi cuadrado (χ^2) para asociación genotipo.....	41
3.6.4. Cálculo de significancia estadística	41
Capítulo IV.....	42
Resultados y discusiones.....	42
4.1. Resultados.....	42
4.1.1 Sujetos de estudio	42
4.1.2. Evaluación de la calidad del ADN.....	43
4.1.3. Frecuencia Genotípicas y Alélicas del polimorfismo rs1800795	44
4.1.4. Equilibrio de Hardy-Weinberg del polimorfismo rs1800795 (-174 G/C).....	45
4.1.5. Análisis de la asociación del polimorfismo IL-6 rs1800795 con la severidad de la COVID-19	47
4.1.6. Discusión comparativa de los resultados obtenidos.....	49
Capítulo V	52
Conclusiones y recomendaciones.....	52
5.1. Conclusiones.....	52
5.2. Recomendaciones	53
Referencias Bibliográficas.....	54
Anexos.....	70

Abreviaturas

IL-6	Interleucina-6
<i>IL-6</i>	Gen de la interleucina-6
<i>rs1800795</i>	Polimorfismo del gen IL6 (-174 G/C)
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
PASC	Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection (Secuelas post-agudas de COVID-19)
Long COVID	COVID prolongado
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
qPCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
SNP	Single Nucleotide Polymorphism (Polimorfismo de un solo nucleótido)
HWE	Hardy–Weinberg Equilibrium (Equilibrio de Hardy-Weinberg)
OR	Odds Ratio
IC	Intervalo de confianza
JAK/STAT	Janus Kinase / Signal Transducer and Activator of Transcription
TNF- α	Factor de Necrosis Tumoral alfa
IFN- γ	Interferón gamma
ARDS	Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
WHO	Organización Mundial de la Salud

Simbología

°C	grados Celsius
μl	microlitro
h	hora
g	gramo
ml	mililitro
χ ² :	Chi cuadrado
bp	Pares de bases
ng	Nanogramo
rpm	Revoluciones por minuto
p	Valor de significancia
n	Tamaño de muestra
OR	Odds ratio
IC	Intervalo de confianza
r	Coefficiente de correlación

Índice de Figuras

- Figura 1.** Estructura del SARS-CoV-2. Imagen adaptada de Guo, 2020. 9
- Figura 2.** Órganos y sistemas más comúnmente afectados por la condición post-COVID-19. 14
- Figura 3.** Posible papel de la IL-6 en la transición de la inflamación aguda a crónica. Imagen adaptada y traducida de Gabay, 2006. 19
- Figura 4.** Localización del SNP rs1800795 del gen IL-6. Obtenida de contenido cargado por Mohamed-Ali, V. 22

Índice de Tablas

Tabla 1. Características epidemiológicas de los grupos estudiados	43
Tabla 2. Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo rs1800795	44
Tabla 3. Análisis del equilibrio Hardy - Weinberg Grupo Control	46
Tabla 4. Análisis del equilibrio Hardy - Weinberg Grupo Caso	47
Tabla 5. Prueba de Chi-cuadrado	48

Índice de Anexos

Anexo A. Distribución de genotipos del polimorfismo IL-6 rs1800795 según grupo clínico.	71
Anexo B. Validación del tamaño muestral y casos incluidos en el análisis genético.	71
Anexo C. Evaluación estadística de la asociación entre el polimorfismo IL-6 rs1800795 y la hospitalización por COVID-19.	72
Anexo D. Estadísticos descriptivos del grupo control (COVID-19 persistente sin hospitalización).	72
Anexo E. Estadísticos descriptivos del grupo Caso (COVID-19 persistente con hospitalización).	73
Anexo F. Toma de muestras de sangre a 60 pacientes, 30 controles y 30 casos.	73
Anexo G. Preparación de muestras para electroforesis en gel.	74
Anexo H. Preparación de muestras de qPCR.	74
Anexo I. Autoras junto al Dr. Edgar Gualoto, encargado del área de laboratorio clínico.	74

Capítulo I

Antecedentes

1.1. Introducción

La COVID-19 (Coronavirus Disease 2019, por sus siglas en inglés), catalogada como pandemia es sin duda una de las amenazas sanitarias globales más complejas de la historia reciente. Esta enfermedad es causada por el SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), un coronavirus responsable del desarrollo de la enfermedad COVID-19 en la población humana. Desde la detección inicial del SARS-CoV-2 en Wuhan, China, en enero de 2020, se estableció un punto crítico que llevó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a declarar la emergencia como pandemia el 11 de marzo del mismo año (Herrera, 2020). Esta enfermedad tiene un comportamiento poblacional dinámico, pero hasta la fecha no se ha podido esclarecer ni caracterizar con precisión su transmisión, debido a las variaciones de la patogenicidad y la respuesta inmunológica (Bastidas Pacheco & Bastidas Delgado, 2020). La rápida expansión del virus y las diversas respuestas clínicas observadas demuestran la complejidad de su interacción con el huésped, evidenciando la influencia combinada de factores virales, ambientales y genéticos en su evolución (Zhu et al., 2020). Hasta la actualidad se han reconocido seis especies de coronavirus capaces de infectar a humanos; cuatro generan cuadros respiratorios leves, mientras que dos producen síndromes respiratorios agudos severos con elevada mortalidad, y en muchos de los casos, la infección deriva en síntomas persistentes que se prolongan por más de tres meses, tras la fase aguda conocidos como COVID-19 persistente (Abreu et al., 2020).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la COVID-19 persistente comprende un conjunto de síntomas heterogéneos que pueden mantenerse durante meses o incluso años posteriores a la infección, afectando a individuos de cualquier edad, aunque con mayor prevalencia en adultos mayores (Ford et al., 2023). Se la caracteriza principalmente por

una afectación multisistémica que incluye fatiga crónica, disnea, dolor torácico, trastornos cognitivos y alteraciones del sueño, ha generado preocupación debido a su impacto en la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes (Soriano et al., 2022). Durante el curso de la pandemia, distintas variantes del SARS-CoV-2 han circulado a nivel mundial, mostrando diferencias en transmisibilidad, severidad y evasión inmunitaria, lo que ha permitido comprender mejor la evolución viral y su impacto clínico (Tay et al., 2020). En este escenario, la COVID-19 se consolidó como uno de los eventos sanitarios más trascendentes de la era contemporánea debido a su amplia propagación y a la presión ejercida sobre los sistemas de salud, especialmente durante los picos epidemiológicos, con repercusiones en mortalidad, morbilidad y demanda hospitalaria (Hernández de la Rosa et al., 2020).

Estos síntomas pueden fluctuarse en intensidad y persistir durante largos periodos, afectando la capacidad laboral, social y emocional de quienes la padecen, lo cual convierte a esta condición en un problema de salud pública global (Davis et al., 2021). Estudios epidemiológicos recientes han demostrado que el 23% de las personas infectadas con SARS-CoV-2 entre 2021 y 2023 desarrollaron COVID-19 persistente, y que más de la mitad mantuvo síntomas durante al menos dos años después de la infección inicial (ISGlobal, 2025). En América Latina, los efectos se agravan por la desigualdad histórica en el acceso a servicios de salud (Ballering et al., 2021). En países como Ecuador, aunque la fase aguda de la pandemia fue ampliamente documentada, las secuelas post-COVID se mantienen subdiagnosticadas, especialmente en poblaciones vulnerables, lo que limita la intervención oportuna y el desarrollo de estrategias sanitarias adecuadas (Loayza-Alarico et al., 2022). La variabilidad clínica de la COVID-19, que abarca desde cuadros asintomáticos hasta enfermedades severas y prolongadas, ha motivado investigaciones destinadas a comprender los factores que modulan esta heterogeneidad, entre ellos la influencia del componente genético en la respuesta inmunológica (Pairo-Castineira et al., 2021).

Los genes relacionados con la inflamación sistémica han adquirido especial relevancia debido a su participación directa en la fisiopatología de la COVID-19, especialmente en la progresión hacia formas graves de la enfermedad y en la persistencia de síntomas (Zhang et al., 2020). Entre estos genes, la interleucina-6 (IL-6) destaca como una citocina central en la respuesta inflamatoria, involucrada en la activación de linfocitos, producción de proteínas de fase aguda y amplificación de la inflamación sistémica. Su marcada elevación se ha asociado con el desarrollo del síndrome hiper inflamatorio característico de casos graves de COVID-19, vinculándose con insuficiencia respiratoria, daño multiorgánico y mayor mortalidad (Del Valle et al., 2020). Debido a su papel fisiopatológico, la IL-6 se ha utilizado como biomarcador de gravedad y como diana terapéutica en el uso de inmunomoduladores como el tocilizumab (tratamiento prometedor para pacientes hospitalizados por COVID-19) que bloquea el receptor de IL-6 y reduce la respuesta inflamatoria exagerada y la tormenta de citocinas, los cuales han mostrado eficacia en pacientes seleccionados (Gupta et al., 2021). Diversos estudios han demostrado que los polimorfismos del gen *IL-6* pueden modular la expresión de la citocina y, en consecuencia, influir en la severidad de enfermedades inflamatorias; entre ellos, el polimorfismo rs1800795 (-174 G/C) es uno de los más estudiados y se ha asociado con variabilidad en la respuesta inflamatoria y mayor riesgo clínico en diversas patologías (Shikhagaie et al., 2021).

Este polimorfismo, particularmente el genotipo GG, se ha relacionado con la peor evolución clínica en pacientes con COVID-19 severa, lo que sugiere un papel relevante en la respuesta inmunológica exacerbada (Khafaei et al., 2024). A pesar de estos avances, la evidencia sobre el papel del polimorfismo rs1800795 en la COVID-19 persistente es escasa, especialmente en América Latina, una región caracterizada por una alta diversidad genética y limitada investigación molecular (Gómez-Palacio et al., 2023). En Ecuador, la ausencia de estudios que evalúen variantes inflamatorias y su relación con la persistencia de síntomas post-

COVID limita la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, lo cual, destaca la necesidad de explorar estas asociaciones para avanzar hacia diagnósticos estratégicos y terapéuticos basadas en medicina personalizada (Vásquez et al., 2022). Comprender la relevancia del polimorfismo rs1800795 (-174 G/C) del gen *IL-6* en pacientes con COVID-19 persistente permitirá identificar factores genéticos asociados a inflamación prolongada y aportar evidencia para el diseño de intervenciones más precisas. En este marco, el objetivo del presente estudio es detectar el polimorfismo rs1800795 (-174 G/C) mediante qPCR en pacientes con COVID-19 persistente.

1.2. Planteamiento del problema

Las afecciones por COVID-19 han sido un gran problema en los últimos 5 años, no sólo ha alterado la vida cotidiana, colapsado los sistemas de salud, si no que, ha sido una situación que ha permitido a la población conocer acerca de las problemáticas no comunes y a los sistemas de salud a prevenir y actuar ante situaciones como la pandemia que en su momento causó un daño irreparable tanto para personal hospitalario como población general. Se ha identificado que el gen *IL-6* es el responsable de la respuesta inflamatoria del organismo, no solo de enfermedades inflamatorias como la COVID-19, sino también en enfermedades infecciosas (Hirano, 2021). Se ha documentado que la *IL-6* está relacionado con conductas asociadas a enfermedades como la depresión y problemas de sueño, tiene una gran relación con el estrés y la regulación neuro inmune de estudios breves de procesos biológicos subyacentes a las enfermedades concluyendo que la *IL-6* además de ser parte de la respuesta inflamatoria innata es un factor que genera estrés debido a factores ambientales y citocinas inflamatorias (Powell-Wiley et al., 2022).

Es necesario investigar la relación entre el polimorfismo rs1800795 (-174 G/C) y la COVID-19 persistente, con el fin de identificar la presencia del polimorfismo en el ADN de los

pacientes con COVID-19 persistente y determinar la frecuencia de los distintos genotipos, así como evaluar su influencia en las manifestaciones clínicas a largo plazo.

1.3. Justificación

En la actualidad, la COVID-19 ha sido una afección que se ha desarrollado durante los últimos cinco años, luego de la pandemia en el 2020, la COVID-19 persistente o síndrome posCOVID-19 ha sido identificada como una enfermedad que genera síntomas por más de 3 meses e incluso años. Entre los síntomas principales destacan la fatiga, la disnea de esfuerzo, el insomnio, el dolor torácico u otros malestares, que son los principales síntomas que padece un paciente infectado por COVID-19 (Negrut et al., 2024). El Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención define a la COVID persistente como síntomas que se presentan durante meses o después de la infección por SARS-CoV-2 (Correa & Vallespín, 2022). La COVID persistente o Long COVID ha sido un factor de riesgo de enfermedades pulmonares, cardiovasculares, renales y respiratorias (Negrut et al., 2024). Se ha estimado que el 42.1% de los pacientes sobrevivientes de la pandemia COVID-19 reportan síntomas por un periodo prolongado luego del episodio agudo (Woodrow et al., 2023). Ante esta problemática surge la necesidad de identificar e influenciar factores genéticos que se encuentren asociados con la susceptibilidad y la persistencia de la enfermedad (Morales-peralta et., 2020).

El gen *IL-6*, que codifica la interleucina-6, desempeña un papel crucial en la respuesta inflamatoria del organismo (Hirano, 2021). Se ha demostrado que el polimorfismo rs1800795 (-174 G/C) puede influir en los niveles de expresión de IL-6, lo que a su vez se relaciona con variaciones en la respuesta inmune y con la gravedad de enfermedades inflamatorias e infecciosas (Fernández-Mestre et al., 2020). Estudiar este polimorfismo resulta relevante, ya que explicaría por qué algunas personas desarrollan síntomas persistentes mientras que otros logran una recuperación completa (World Health Organization: WHO, 2025). En diversos

estudios sobre COVID-19, se han reportado asociaciones entre este polimorfismo y la severidad de la enfermedad, aunque los resultados no son siempre consistentes (Quintana et al., 2023), como es el caso de los siguientes artículos, en la población marroquí, el genotipo G/C del rs1800795 se encontró como protector frente al desarrollo de formas graves de COVID-19 (Noureddine et al., 2024). Otro estudio en la población turca se encontró que los genotipos rs1800795 GC y CC se asociaron con mayor riesgo de COVID-19 grave (Kerget & Kerget, 2023).

Esta investigación contribuye al conocimiento sobre los determinantes genéticos de la COVID-19 persistente, un área poco explorada y con gran potencial para abrir nuevas líneas de investigación. La aplicación de técnicas moleculares como qPCR garantiza la precisión en la detección del polimorfismo, fortaleciendo y consolidando la formación investigativa en el área de la biotecnología aplicada a la salud (Omagano Itenge, 2021). En Latinoamérica existen estudios enfocados en la IL-6 basándose en detección de enfermedades inflamatorias como son la COVID-19 (Cárdenas & Rivas, 2023) (Ayala Guzmán et al., 2022) o como la antes mencionada dirigida a la cardiopatía isquémica.

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo general

Detectar el polimorfismo rs1800795 (-174 G/C) en el gen *IL-6* mediante la técnica de qPCR en pacientes con COVID-19 persistente.

1.4.2. Objetivos específicos

1. Extraer muestras sanguíneas de pacientes con antecedente de COVID-19 persistente que presentaron un cuadro clínico grave durante la fase aguda de la enfermedad, mediante venopunción con sistema de vacío en tubos con EDTA, en el Hospital Naval de Guayaquil.

2. Identificar los genotipos (GG, GC y CC) del polimorfismo rs1800795 (-174 G/C) del gen *IL-6* en muestras de pacientes con COVID-19 persistente utilizando la técnica de qPCR.

3. Analizar la asociación entre los genotipos del gen *IL-6* y los síntomas persistentes de COVID-19, mediante métodos de análisis genético poblacional.

1.5. Hipótesis

1.5.1. Hipótesis Nula

No existe una relación significativa entre el polimorfismo rs1800795 (-174 G/C) del gen *IL-6* y la gravedad de la COVID-19 persistente.

1.5.2. Hipótesis Alternativa

Existe una relación significativa entre el polimorfismo rs1800795 (-174 G/C) del gen *IL-6* y la gravedad de la COVID-19 persistente.

Capítulo II

Marco teórico

2.1. SARS-CoV-2 y respuesta inmune

2.1.1. Definición de SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) es un virus de ARN monocatenario de sentido positivo perteneciente al género *Betacoronavirus* y a la familia *Coronaviridae*. Este agente viral es el responsable etiológico de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y se caracteriza por su alta capacidad de transmisión entre humanos. La interacción del SARS-CoV-2 con el sistema inmunológico humano desencadena una amplia gama de manifestaciones clínicas, que van desde infecciones asintomáticas hasta cuadros respiratorios graves y complicaciones sistémicas, lo que evidencia su elevada relevancia biomédica y epidemiológica (Instituto Nacional del Cáncer).

2.1.2. Estructura general del virus

El SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) consta de una cadena de ARN sencilla no segmentada, en sentido positivo. Su nombre reconocido como coronavirus se debe a la característica corona de puntas que se puede observar alrededor del virus microscópicamente (Figura 1). Estas características puntas se deben a las glicoproteínas espiga S, que se encuentran por la superficie viral (Oliva Marín, 2020).

Aproximadamente dos tercios del genoma de ARN del virus, correspondientes al marco abierto de lectura ORF1a/ORF1b, codifican 16 proteínas no estructurales, responsables de detener la defensa inmunitaria natural del organismo infectado (Oliva Marín, 2020). Por otra parte, el tercio restante del genoma viral tiene como objetivo producir cuatro proteínas estructurales importantes que son las glicoproteínas espiga (S), que permite que el virus se fusione con las membranas celulares; la proteína de membrana (M), responsable de transportar

nutrientes por toda la membrana, liberación de la partícula viral y la formación de la capa externa; y proteínas de nucleocápside (N) y proteínas de envoltura (E) (Oliva Marín, 2020).

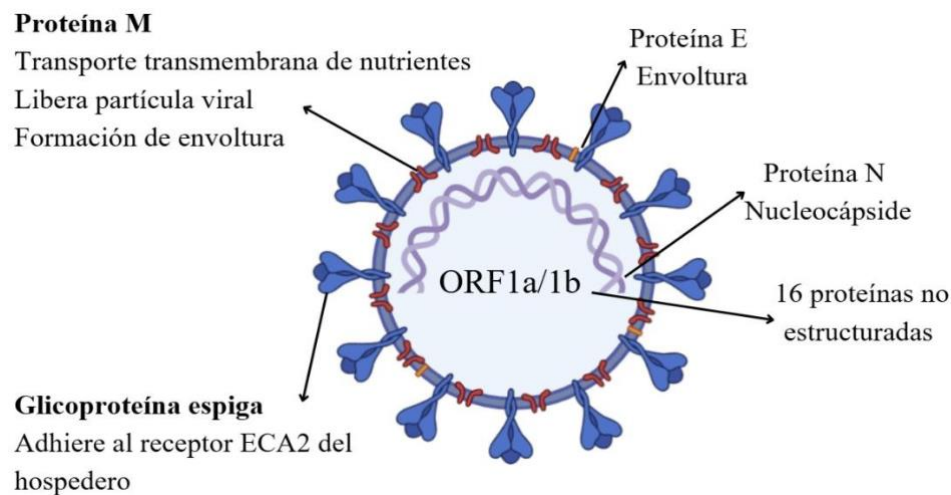


Figura 1. Estructura del SARS-CoV-2. Imagen adaptada de Guo, 2020.

2.1.3. Mecanismo de entrada y activación inmune

El SARS-CoV-2 depende de un receptor conocido como la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) para lograr ingresar a las células. Para el ingreso de la partícula viral este actúa por la glicoproteína S que se adhiere como un homotrímero y es lo que le da la apariencia de corona. La proteína S se encuentra en un estado de pre-fusión metaestable permitiendo realizar transiciones que superen las barreras energéticas de la unión viral y la membrana celular. El SARS-CoV-2 requiere dos escisiones: primero, el sitio S1/S2, que ocurre en la proteasa furina en la célula del virus durante el ensamblaje viral; por otra parte, la escisión del sitio S2 requiere proteasas obtenidas de células diana. Entonces, sus dos vías de entrada son la fusión de la membrana plasmática, mediada por TMPRSS2 en células pulmonares, y la vía endosómica, mediada por catepsina L en endolisosomas ácidos cuando hay ausencia de TMPRSS2. La unión más eficiente de ECA2 promueve el aumento de replications del tracto

respiratorio superior que promueve una infección eficiente e inferior que causa que la enfermedad sea más grave (Jackson et al., 2022).

Cuando el virus ingresa, automáticamente aumenta la respuesta inmune innata a través de receptores de reconocimiento que identifican proteínas virales. Esto lleva a activar un estado antiviral que el SARS-CoV-2 evita que se realice, contribuyendo a una inflamación tardía o en situaciones más graves, una “tormenta de citocinas” (Jackson et al., 2022).

2.2. COVID-19

2.2.1. Definición de COVID-19 y agente etiológico

La COVID-19 es una enfermedad infecciosa emergente de origen viral que afecta principalmente al sistema respiratorio, aunque puede comprometer múltiples órganos y sistemas. Su agente etiológico es un coronavirus humano de reciente aparición, cuya elevada capacidad de adaptación y propagación ha permitido su rápida diseminación a nivel mundial. La infección se caracteriza por una amplia variabilidad clínica, que abarca desde cuadros leves o asintomáticos hasta manifestaciones graves, asociadas a insuficiencia respiratoria, procesos inflamatorios sistémicos y alteraciones inmunológicas. La interacción entre el virus y el huésped, junto con factores individuales como la edad, las comorbilidades y la predisposición genética, desempeña un papel determinante en la evolución y la severidad de la enfermedad, lo que convierte a la COVID-19 en un problema sanitario de alta relevancia biomédica y epidemiológica (Espín Puchaicela et al., 2021)

2.2.2. Epidemiología y manifestaciones

Se desconoce la causa exacta de la infección del virus SARS-CoV-2, se sospecha que la fuente de infección es de origen animal, principalmente del murciélago, perteneciente a la familia de los Megachiropteros, por los indicios que suponen que se originó en el mercado de

Huanan, en Wuhan (China), donde se comercializa distintos tipos de especies animales, sin embargo, la principal fuente de infección en la actualidad se debe por humanos (Espín Puchaicela et al., 2021). En cuanto a las manifestaciones por esta infección se reportan síntomas como fiebre, tos, dolor de cabeza, mialgia y anosmia, también síntomas persistentes como fatiga, disnea, deterioro de la memoria, trastornos de sueño, entre otros síntomas que de una u otra manera afecta en el diario vivir (Gallegos et al., 2022).

2.2.3. Respuesta inmunológica frente a la infección

Se ha identificado que la infección por COVID-19 se distribuyen en pacientes asintomáticos con o sin virus detectable; sintomáticos sin gravedad con el virus presente y sintomática grave con gran carga del virus presente (Lozada-Requena & Ponce, 2020). En un estudio, los linfocitos B y T, junto con las células asesinas (NK) que son necesarias en el sistema inmune se ha identificado que hay una alta presencia de linfopenia (recuento bajo de linfocitos) de LT CD4⁺ y CD8⁺, también hay proporciones elevadas de LT proinflamatorio CD4+CCR6+ Y LTCD8⁺ con gran cantidad de gránulos citotóxicos, lo que podría explicar el daño ocasionado al sistema inmune, los datos obtenidos demostraron que LT CD4⁺ tuvo valores bajos en pacientes graves, por otro lado los LT CD4⁺ vírgenes y de memoria disminuyen y los niveles de activación disminuyen en los LT CD8⁺ junto con una disminución de LT CD4⁺ reguladores vírgenes e inducidos, con estos datos obtenidos se determinó que el sistema inmune no cambia durante el curso de la enfermedad por SARS-CoV-2 y empeora cuando tienen presencia de comorbilidades como diabetes e hipertensión (Lozada-Requena & Ponce, 2020).

2.3. COVID persistente

2.3.1. Definición OMS/CDC

La organización Mundial de la Salud (OMS) está enfocada al bienestar de las personas, preservar la seguridad mundial de la salud y apoyar a las poblaciones vulnerables, abandera los

esfuerzos mundiales para todo aquel que lo necesite y que puedan tener las mismas posibilidades, también es responsable de promover una vida saludable a través de políticas y programas basados en la ciencia (OMS, 2023).

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) es responsable de detectar y responder ante amenazas a la salud ya sean nuevas o emergentes, trabaja para proteger a Norteamérica de amenazas en la seguridad o en la salud, también las CDC luchan contra enfermedades y ayudar a comunidades, así como se incentiva a los ciudadanos a que hagan lo mismo y apoyen la causa y apoyen a las comunidades necesitadas por alguna amenaza (CDC, 2023).

2.3.2. Definición COVID persistente y criterios de diagnóstico

La COVID persistente se define como un complejo sintomático multiorgánico que tiende a afectar a pacientes que están infectadas por SARS-CoV-2 y que mantiene síntomas luego de la fase aguda de la enfermedad. Los síntomas presentados generan repercusión laboral, física y emocional.

2.3.3. Fisiopatología y manifestaciones clínicas principales

En cuanto a factores fisiopatológicos se destacan anomalías sanguíneas resultantes, también los efectos de la vacunación, factores virales, factores del huésped e impactos posteriores (Turner et al., 2023). Las manifestaciones clínicas más comunes son astenia, malestar, cefalea, estado de ánimo bajo, mialgias, falta de concentración, también los síntomas menos prevalentes como tos crónica, palpitaciones, dolor de cabeza, niebla mental y dificultad para respirar (González et al., 2021).

2.3.4. Impacto económico y social

La expansión del COVID-19 desde su inicio ha tenido grandes pérdidas humanas por lo cual en su momento se aplicaron medidas de restricción como el aislamiento social que como consecuencia trajo pérdidas económicas a nivel global, debido a la falta de actividades productiva, dejando a varios sectores con grandes pérdidas en ese tiempo (Banco de España, 2020). Según este artículo se evidencia que desde el 2016 hasta el 2018 se registró una tasa de crecimiento de 130%; desde 2018 hasta el 2019 la tasa de crecimiento estuvo al 5% y hasta junio del 2020 se observó un efecto negativo por la paralización de actividades económicas y medidas de confinamiento (Huaman Fernández, 2021).

2.3.5. Síntomas persistentes más relevantes

Los Enfermedades (CDC) señalan que los síntomas generales de la COVID-19 persistente son principalmente el cansancio, la fatiga y la fiebre, así como un empeoramiento de los síntomas tras esfuerzos físicos o mentales; además, pueden presentarse síntomas respiratorios o cardíacos, los principales son: tos, dolor de pecho, disnea o palpitaciones fuertes; síntomas neurológicos como dolores de cabeza, dificultad para dormir, sensación de hormigueo, dificultad para concentrarse e incluso síntomas más graves como depresión o ansiedad; también afecta al sistema digestivo, provocando dolor de estómago, diarrea o estreñimiento, y otros síntomas como dolor muscular o articular, sarpullidos y, en el caso de las mujeres, cambios en el ciclo menstrual. Por otra parte, las personas que tuvieron COVID-19 persistente con el tiempo pueden desencadenar condiciones médicas nuevas o que empeoran, generando diabetes, condiciones médicas del corazón, trombos o coágulos de sangre e incluso condiciones médicas neurológicas que se desarrollan con el tiempo luego de padecer COVID-19 persistente (CDC, 2025).

PCC AFECTA MAYORMENTE:

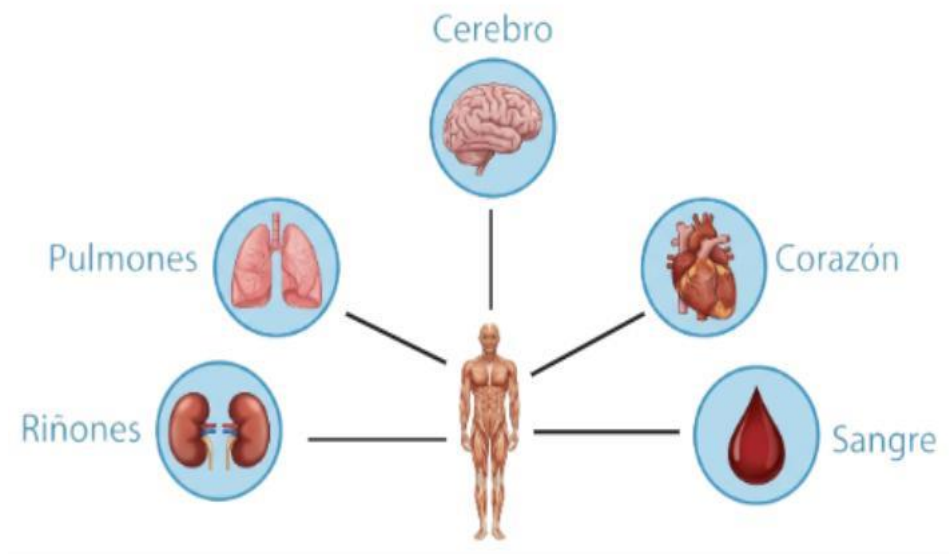


Figura 2. Órganos y sistemas más comúnmente afectados por la condición post-COVID-19.

2.4. Inflamación e inmunidad en la COVID persistente

2.4.1. Respuesta inflamatoria

La infección por COVID-19 activa una tormenta de citocinas que incluye elevaciones marcadas de IL-6, IL-8, TNF- α y otras moléculas proinflamatorias, lo que conduce a daño tisular, síndrome de dificultad respiratoria aguda y falla multiorgánica (Del Valle, 2020).

2.4.2. Tormenta de citocinas

La tormenta de citocinas es una respuesta hiper inflamatoria sistémica caracterizada por la liberación excesiva de citocinas proinflamatorias, lo que puede conducir a disfunción multiorgánica y alta mortalidad (Fajgenbaum & June, 2020). Este fenómeno se presenta en infecciones graves como la COVID-19, así como en enfermedades autoinmunes y en ciertos tratamientos inmunológicos (Fajgenbaum & June, 2020). En COVID-19, el aumento de citocinas como la interleucina-6 (IL-6) se asocia con elevación de la proteína C reactiva, el

dímero D y la ferritina, y con mayor riesgo de síndrome de distrés respiratorio agudo y muerte (Kim et al., 2021).

2.4.3. Biomarcadores inflamatorios asociados

Los biomarcadores inflamatorios desempeñan un papel clave en la evaluación de la gravedad del COVID-19. La interleucina-6 (IL-6) es uno de los marcadores más relevantes, ya que sus niveles elevados se asocian con mayor severidad clínica, progresión de la enfermedad y mortalidad. Asimismo, otros indicadores como la proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina, la IL-10 y el índice neutrófilo-linfocito también aumentan en los casos graves, por lo que resultan útiles para la estratificación del riesgo y el pronóstico clínico (Guirao, 2020).

2.4.4. Interleucina 6

La IL-6 es una citocina pleiotrópica que actúa tanto como señal proinflamatoria como antiinflamatoria. En el contexto de la infección por SARS-CoV-2, los niveles elevados de IL-6 se asocian con la progresión de la neumonía, el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y el síndrome de liberación de citocinas, lo que la convierte en un biomarcador pronóstico relevante y en un objetivo terapéutico, especialmente mediante estrategias de bloqueo de IL-6 (Gubernatorova, 2020).

2.4.5. Función y papel en la respuesta inmune

Su función principal al ser una citocina ejerce distintas acciones hematológicas, inmunológicas, endocrinológicas y metabólicas. Estimula la producción de proteínas de fase aguda como proteínas C-reativa, amiloide sérico A, hemopexina y algunas proteínas del sistema del complemento, proteínas de la cascada de coagulación y del sistema fibrinolítico (Pacheco-Soto et al., 2020). En el sistema inmune promueve la diferenciación y maduración de linfocitos T y B, también estimula la producción de inmunoglobulinas por acción de las células

B e inhibe la secreción de citocinas proinflamatorias (Pacheco-Soto et al., 2020). Con este contexto la IL-6 tiene acción antiinflamatoria y con el aumento del cortisol permite controlar la respuesta inflamatoria (Pacheco-Soto et al., 2020).

2.4.6. IL-6 en procesos inflamatorios crónicos

La IL-6 participa en la activación del sistema inmunológico adaptativo, promoviendo la diferenciación de linfocitos B en células plasmáticas, activación de LT y liberación de proteínas de fase aguda, permite la inducción de reabsorción mediante la estimulación y diferenciación de precursores osteoclastos de manera directa o con otras citoquinas proinflamatorias como IL-1 β que contribuye al daño tisular progresivo (Zhang et al., 2025).

2.4.7. IL-6 como posible biomarcador en COVID

La IL-6 es uno de los biomarcadores para diagnosticar el COVID, los niveles elevados de IL-6 se asocia con una recuperación incompleta y un incremento de síntomas, la citoquina no solo actúa como marcadores de gravedad, sino que cumple un rol patofisiológico relacionado a síntomas específicos (Evans et al., 2021).

2.5. Gen *IL-6*

2.5.1. Definición de Gen *IL-6*

El gen *IL-6* es un gen humano que produce una citocina (interleucina 6), una proteína señalizadora que participa en la regulación de la respuesta inmunitaria y los procesos inflamatorios del organismo (Rose John, 2021).

2.5.2. Función del gen *IL-6*

El gen *IL6* codifica una citocina que estimula la diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas productoras de anticuerpos (Rose John, 2021). Asimismo, la IL-6 actúa sobre el sistema nervioso central induciendo fiebre mediante la activación de centros

hipotalámicos responsables del control de la temperatura corporal. Estas funciones explican su participación tanto en la respuesta inmunitaria como en la fisiopatología de enfermedades inflamatorias y neoplásicas (National Cancer Institute, 2023).

2.5.3. Localización y regulación

El gen *IL-6* se encuentra en el brazo corto del cromosoma 7 para ser más específicos en la región 7p21 del genoma humano. Está compuesto por cinco exones y cuatro intrones y su expresión se encuentra controlada principalmente a nivel transcripcional y post-transcripcional (Sadiq et al., 2024). La regulación de su expresión depende la región promotora que estos 1,500 pares de bases arriba de inicio de transcripción, donde están polimorfismos de nucleótido único funcionales. (Sadiq et al., 2024)

2.5.4. Mecanismos fisiopatológicos relacionados con *IL-6*.

a) Inflamación prolongada

La *IL-6* es una citoquina proinflamatoria con efecto pleiotrópico, en condiciones fisiológicas, *IL-6* participa en la regulación de la inmunidad innata y adaptativa, siendo liberada por linfocitos T y macrófagos durante infecciones o tras traumatismos, también es responsable de la activación de linfocitos B y de otras células del sistema inmunitario (Li et al., 2025). Puede inducir la inflamación con diversa intensidad y duración, desde leve hasta crónica y contribuye al desarrollo progresivo de enfermedades inflamatorias crónicas (Hirano, 2021).

b) Disfunción inmune

La *IL-6* tiene varias funciones, como antiinflamatorias y proinflamatorias dependiendo de la afección, se creía que la *IL-6* es proinflamatorio debido a que mostraba un aumento de esta a varios trastornos inflamatorios como diabetes u obesidad, la disfunción inmune se asocia a la inflamación crónica promoviendo las respuestas de fase aguda hepáticas o estrés en el

retículo endoplasmático, mientras suprime hormonas anabólicas (Paval et al., 2022).

c) Persistencia inflamatoria post-viral

En las secuelas post-Long COVID la IL-6 es responsable de la inflamación persistente mediante la activación de vías inflamatorias, mientras más elevados los niveles de COVID, persistente y con IL-6, promueven la activación de monocitos o desgaste de células T complementando la tormenta de citocinas (Queiroz et al., 2022).

2.5.5. Relevancia de la IL-6 en la respuesta inflamatoria

La interleucina-6 (IL-6) es una citocina clave en la respuesta inflamatoria, producida por células del sistema inmune innato en respuesta a estímulos infecciosos o daño tisular (Rose-John, 2021). Participa en la respuesta de fase aguda y en la activación de la inmunidad adaptativa (Tanaka et al., 2022). Evidencia clínica reciente demuestra que la inhibición de la señalización de IL-6 reduce marcadores inflamatorios sistémicos, como la proteína C reactiva, y se asocia con beneficios clínicos en pacientes con estados inflamatorios severos, lo que refuerza el papel central de esta citocina como mediadora clave y objetivo terapéutico en condiciones hiperinflamatorias (Chertow et al., 2024).

2.5.6. Producción de IL-6 y su papel en la inflamación

La expresión del gen *IL-6* está regulada a nivel transcripcional por un promotor con un alto contenido de elementos *cis* sensibles a estímulos inflamatorios. En su región 5' flanqueante se localizan sitios de unión de factores de transcripción como NF- κ B, C/EBP (NF-IL6) y SP1, los cuales se activan tras la estimulación de receptores tipo Toll (TLR) o de citocinas proinflamatorias como IL-1 β y TNF- α (Zhang et al., 2024).

El gen *IL-6* se localiza en el cromosoma 7p21, consta de cinco exones y cuatro intrones, y presenta polimorfismos funcionales, como -174 G/C (rs1800795), que influyen en su nivel de

expresión (Gao et al., 2023). Una vez sintetizada, la *IL-6* es secretada por macrófagos, células dendríticas, fibroblastos y células endoteliales, actuando como mediador clave de la respuesta de fase aguda al inducir la producción hepática de proteínas como la proteína C reactiva (CRP) y el fibrinógeno. Asimismo, favorece la diferenciación de linfocitos Th17 e inhibe linfocitos T reguladores, contribuyendo a la inflamación crónica y a enfermedades autoinmunes (Zhang et al., 2024).

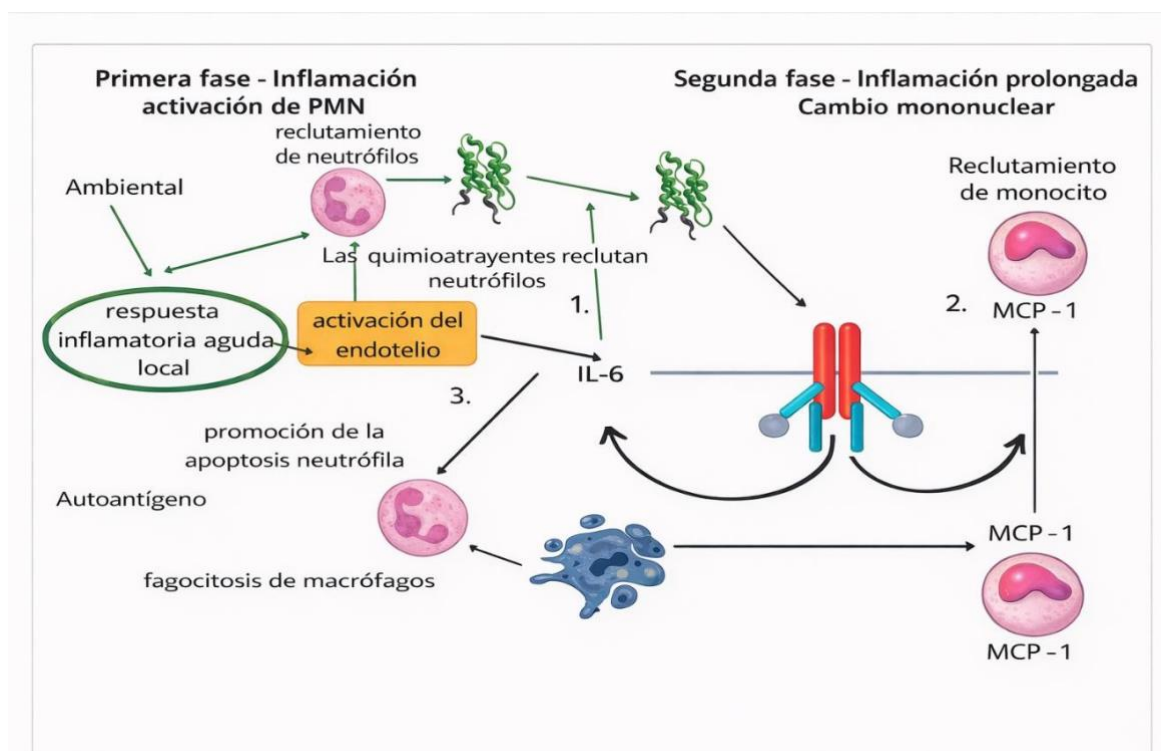


Figura 3. Posible papel de la IL-6 en la transición de la inflamación aguda a crónica. Imagen adaptada y traducida de Gabay, 2006.

2.5.7. Importancia de IL-6 en procesos post-virales

La producción persistente de IL-6 tras la fase aguda de infecciones virales se ha identificado como una característica central del síndrome post-agudo de COVID-19 (PASC) (Phetsouphanh, 2022). Estudios longitudinales han demostrado que pacientes con *long COVID* presentan una activación sostenida de la vía JAK/STAT y niveles elevados de IL-6 meses

después de la infección, reflejando un estado de inflamación crónica persistente (Su et al., 2025).

En la infección por SARS-CoV-2, los niveles séricos elevados de IL-6 se asocian con enfermedad grave y con la aparición de secuelas prolongadas (Del valle, 2020). La sobreexpresión de esta citocina favorece una respuesta inflamatoria desregulada mediante el aumento de linfocitos Th17 y la inhibición de linfocitos T reguladores, contribuyendo a síntomas persistentes como fatiga crónica, alteraciones cognitivas y manifestaciones autoinmunes (Santos et al., 2024; Mehandru & Merad, 2022).

2.5.8. Activación del receptor de IL-6

La señalización de IL-6 se inicia cuando la citocina se une a su receptor específico (IL-6R), lo que permite el reclutamiento de la subunidad transductora gp130. Este proceso ocurre mediante dos mecanismos: la señalización clásica, en células que expresan IL-6R de membrana, y la trans-señalización, en la cual IL-6 forma un complejo con el receptor soluble (sIL-6R), permitiendo la activación de células que solo expresan gp130 (Zhang et al., 2023).

2.6 Vía de señalización JAK/STAT3

2.6.1. Definición Vía de señalización JAK/STAT3

La vía de señalización IL-6/JAK/STAT3 es uno de los principales mediadores de la respuesta celular frente a la inflamación y representa un blanco crítico para intervenciones terapéuticas en enfermedades inflamatorias, autoinmunes y neoplásicas (Zhang et al., 2023).

2.6.2. Fosforilación de JAK

Tras la unión del ligando y la dimerización del receptor, las quinasas Janus asociadas al receptor (JAK1, JAK2 o TYK2) se activan mediante auto- y trans-fosforilación. Estas quinasas fosforilan residuos específicos de tirosina en la cola citoplasmática de gp130, generando sitios de acoplamiento para proteínas que contienen dominios SH2 (Huang et al., 2023).

2.6.3. Activación de STAT3

Las proteínas STAT3 se unen a los residuos de tirosina fosforilados de gp130 y son fosforiladas principalmente en el residuo Y705 por las JAKs activadas. Esta modificación induce un cambio conformacional que permite la homodimerización de STAT3 y su translocación al núcleo, donde regula la transcripción de genes implicados en supervivencia celular, proliferación y diferenciación (Yu et al., 2024).

2.6.4. Relación con inflamación persistente

La activación sostenida del eje IL-6/JAK/STAT3 es una característica distintiva de la inflamación crónica y de diversas enfermedades autoinmunes. La señalización continua genera bucles de retroalimentación positiva que aumentan la producción de citocinas, favorecen la supervivencia de linfocitos inflamatorios y contribuyen a microambientes pro-tumorigénicos al facilitar la evasión inmunitaria y la angiogénesis. Esta desregulación establece un vínculo directo entre inflamación crónica y transformación maligna (Huang et al., 2025).

2.7. Polimorfismo rs1800795 (-174 G/C) del gen IL-6

2.7.1. Descripción del gen IL-6 y su rol en la respuesta inflamatoria sistémica

El gen de la interleucina-6 (*IL-6*), localizado en el cromosoma 7, codifica una citocina multifuncional que desempeña un papel fundamental en la transición entre la inmunidad innata y adaptativa, así como en la regulación de la inflamación crónica. La *IL-6* participa activamente en la respuesta inflamatoria sistémica y en la activación de múltiples vías inmunológicas implicadas en enfermedades inflamatorias persistentes (Zhang, 2025).

El polimorfismo de nucleótido único (SNP) rs1800795 es una de las variantes genéticas ampliamente estudiadas del gen *IL-6*, debido a su influencia directa sobre el perfil inflamatorio sistémico y los niveles circulantes de esta citocina (Georgakis, 2020).

2.7.2. Localización en la región promotora

El SNP rs1800795 se localiza en la posición -174 de la región flanqueante 5' (región promotora) del gen *IL-6*. Esta región es crítica para la regulación de la expresión génica, ya que contiene sitios de unión para diversos factores de transcripción que responden a estímulos inflamatorios (Zhang, 2025) (Figura 4).

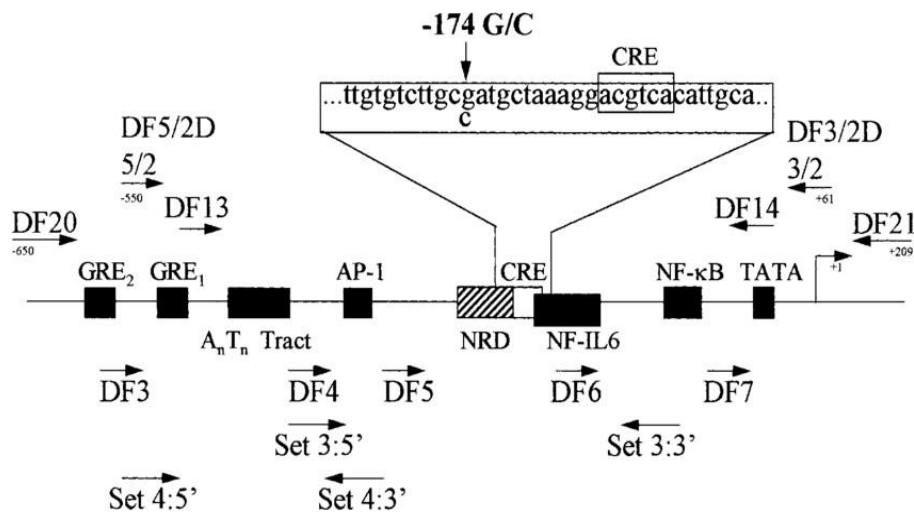


Figura 4. Localización del SNP rs1800795 del gen *IL-6*. Obtenida de contenido cargado por Mohamed-Ali, V.

2.7.3. Diferencias entre los alelos G y C

El polimorfismo rs1800795 implica la sustitución de una guanina (G) por una citosina (C). Ambos alelos difieren en su capacidad de interacción con factores de transcripción, como GATA-1 y los receptores de glucocorticoides, lo que determina la eficiencia transcripcional del promotor del gen *IL-6* (Zhang, 2025). En la mayoría de los contextos inflamatorios, el alelo G se considera un alelo de “alta producción”, mientras que el alelo C se asocia con una menor actividad transcripcional y una respuesta inflamatoria más moderada (Zhang, 2025).

2.7.4. Efecto funcional sobre la expresión de *IL-6*

La principal consecuencia funcional del polimorfismo rs1800795 es la modulación genética de la transcripción del gen *IL-6* (Zhang, 2025).

- **Alelo G (alta expresión):**

Los individuos portadores del alelo G, particularmente aquellos con genotipo GG, suelen presentar niveles basales e inducidos más elevados de *IL-6* circulante.

Esta mayor expresión puede desencadenar una respuesta inflamatoria más intensa e incluso excesiva (Rees, 2025).

- **Alelo C (baja expresión):**

El alelo C se asocia con una menor actividad del promotor y concentraciones plasmáticas reducidas de *IL-6*, lo que podría conferir un perfil inflamatorio más atenuado (Zhang, 2025).

No obstante, el efecto de este SNP puede ser específico del tejido y estar influenciado por otros polimorfismos regulatorios que conforman haplotipos, los cuales determinan de forma conjunta los niveles finales de la proteína IL-6 (Zhang, 2025).

2.7.5. Implicaciones clínicas del SNP

La capacidad del polimorfismo rs1800795 para modificar los niveles de IL-6 tiene implicaciones clínicas relevantes en la susceptibilidad y gravedad de diversas enfermedades (Zhang, 2025). Una mayor señalización genética de *IL-6* se asocia con:

- **Susceptibilidad autoinmune:**

Incremento del riesgo de artritis reumatoide, en el que los niveles elevados de IL-6 se correlacionan con una mayor actividad clínica, daño radiológico y discapacidad funcional (Zhang, 2025).

- **Estado inflamatorio sistémico:**

Elevación de marcadores inflamatorios secundarios, especialmente de la proteína C reactiva (PCR), un indicador clínico clave de inflamación sistémica (Georgakis, 2020).

Respuesta frente a infecciones bacterianas:

Aunque los genotipos de alta expresión incrementan el riesgo inflamatorio, podrían conferir una respuesta inicial más eficaz frente a determinadas infecciones bacterianas (Lieberinckx, 2022).

2.8. Estudios previos sobre el polimorfismo rs1800795 del gen IL-6 en la respuesta inflamatoria sistémica

2.8.1. Evidencia del rs1800795 en enfermedades inflamatorias

El polimorfismo rs1800795 actúa como un marcador genético indirecto de la actividad crónica de la vía de señalización de *IL-6*, constituyéndose en un elemento clave para la comprensión de enfermedades relacionadas con la inflamación persistente (Zhang, 2025).

2.8.2. Estudios previos del SNP en inflamación crónica

Diversos estudios han vinculado el rs1800795 y otros polimorfismos del eje *IL-6/IL-6R* con múltiples patologías inflamatorias crónicas COMO:

- **Enfermedad cardiovascular:**

Una mayor señalización genética de *IL-6* se asocia con un aumento del riesgo de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular isquémico y aneurismas de aorta abdominal, con una relación casi lineal respecto a los niveles basales de PCR ultrasensible (Lieberinckx, 2022).

- **Fenotipos metabólicos y ateroscleróticos:**

La disminución de la señalización de *IL-6* se asocia con un perfil metabólico favorable,

incluyendo menor riesgo de diabetes tipo 2 y niveles más altos de colesterol HDL (Georgakis, 2020).

- **Trastornos autoinmunes:**

En cohortes turcas, chinas y mexicanas, haplotipos que incluyen el rs1800795 han sido consistentemente asociados con susceptibilidad a artritis reumatoide (Zhang, 2025).

2.8.3. Asociaciones funcionales relevantes para COVID persistente

Aunque los estudios GWAS centrados específicamente en el polimorfismo rs1800795 y el COVID persistente aún están en desarrollo, la evidencia actual resalta el papel central de la vía de señalización de *IL-6* en esta condición (Rees, 2025). Los pacientes con COVID persistente presentan concentraciones elevadas de IL-6 en comparación con aquellos que se recuperan completamente tras la fase aguda, lo que indica la presencia de una inflamación sostenida de bajo grado (Rees, 2025). Esta activación persistente de la vía de *IL-6* se considera un factor clave en la transición de la respuesta inflamatoria aguda hacia síntomas crónicos posteriores a la infección por SARS-CoV-2 (Rees, 2025; Liefferinckx, 2024). Asimismo, variantes genéticas asociadas a esta vía, como el polimorfismo rs2228145 del gen *IL-6R*, se han vinculado con un mayor riesgo de COVID persistente, apoyando la hipótesis de que una mayor actividad de *IL-6* se relaciona con una recuperación prolongada y desfavorable (Zhang, 2025). En este contexto, el alelo G del rs1800795 podría contribuir a la inflamación persistente característica del COVID persistente y representar un potencial objetivo para estrategias de medicina de precisión (Rees, 2025).

2.8.4. Evidencia internacional del rs1800795 en COVID-19

La vía de la interleucina-6 (IL-6) desempeña un papel central en la respuesta inflamatoria exacerbada observada en los casos graves de COVID-19, especialmente en la denominada tormenta de citoquinas (Gubernatorova, 2021). La expresión del gen *IL6* está modulada por variaciones genéticas, entre las que destaca el polimorfismo rs1800795,

localizado en la región promotora (-174 G>C). Esta variante ha sido identificada como un factor relevante en la regulación de los niveles plasmáticos de IL-6 y en la gravedad clínica de la infección por SARS-CoV-2 (Rodrigues, 2023).

2.8.5. Estudios sobre la gravedad del COVID-19 agudo y este SNP

En poblaciones amazónicas de Brasil, el alelo C del polimorfismo rs1800795 se ha asociado significativamente con mayor severidad del COVID-19. Los individuos con genotipo CC presentaron niveles plasmáticos más elevados de IL-6 y una mayor frecuencia de síntomas graves, lo que respalda su papel como modulador de la respuesta inflamatoria (Rodrigues, 2023).

De forma complementaria, estudios en pacientes críticamente enfermos han demostrado que variantes en genes de la vía de IL-6 influyen en la elevación relativa de esta citocina. En particular, rs1800795 se asocia con niveles basales elevados de IL-6, condición vinculada a peor pronóstico, mayor compromiso respiratorio y aumento de la mortalidad. Esta variante ya había sido relacionada con la susceptibilidad a la neumonía, relación que se refuerza en el contexto del COVID-19 agudo (Smieszek, s. f.).

2.8.6. Estudios sobre inflamación prolongada

La inflamación sistémica persistente es una característica clave de los cuadros graves de COVID-19 (Schultheiß et al., 2021). En una cohorte peruana hospitalizada, se identificó que la *IL-6* y la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1) constituyen los principales factores asociados con mortalidad, lo que evidencia una respuesta inflamatoria temprana y sostenida (Pons, 2021).

El polimorfismo rs1800795 participa además en la activación de la vía de trans-señalización de la *IL-6*, mediante la formación del complejo IL-6/sIL-6R, capaz de inducir daño

vascular y sistémico. En casos fatales, se han observado incrementos significativos de IL-6, IL-10 y TNF- α desde el inicio de la hospitalización, lo que refleja un fallo temprano en el control de la respuesta inflamatoria (Pons, 2021).

2.8.7. Vacíos en los estudios sobre COVID persistente

A pesar de la evidencia sólida sobre el papel de la vía de IL-6 en la fase aguda del COVID-19, persisten vacíos importantes respecto a su influencia en el desarrollo del COVID persistente. Algunos estudios han evaluado otros polimorfismos inflamatorios, como rs1800796 en *IL6*, sin encontrar asociaciones significativas con síntomas post-COVID, lo que resalta la falta de datos específicos para rs1800795 (Fernández-de-las-Peñas, 2023).

Asimismo, los factores genéticos del hospedero continúan subrepresentados en poblaciones latinoamericanas, donde la diversidad genética podría influir en la persistencia de síntomas. La mayoría de las investigaciones actuales prioriza desenlaces agudos, como hospitalización y mortalidad, lo que evidencia la necesidad de modelos predictivos que integren variantes genéticas, como rs1800795, con información clínica para identificar el riesgo de COVID persistente (Angulo-Aguado et al., 2022).

2.9. Evidencia en Latinoamérica y Ecuador

2.9.1. Estudios latinoamericanos sobre IL-6, COVID y enfermedades inflamatorias

En Latinoamérica ya existen estudios realizados sobre *IL-6* y COVID donde se enfoca en identificar los niveles elevados de IL-6 como biomarcador en neumonía por COVID-19 en México (Aguirre-Alvarado et al., 2025). En cuanto a enfermedades inflamatorias en México se enfocó en la asociación entre el polimorfismo rs1800795 en el gen *IL-6* con el glaucoma primario de ángulo abierto (Ponce-Gallegos et al., 2022). Otro estudio realizado en Costa Rica busca la asociación del polimorfismo IL-6 con la diabetes tipo 2 donde se concluye que la *IL-6* actúa como un factor protector para la diabetes tipo 2 (Fragoso-Bargas et al., 2024).

Esto demuestra que el estudio de la *IL-6* está teniendo mayor impacto en las enfermedades estudiadas en Latinoamérica y si este puede representar un factor de riesgo para confirmar que el *IL-6* no actúa solo como un factor inflamatorio.

2.9.2. Investigaciones en Ecuador

En Ecuador el estudio de la *IL-6* está tomando impulso, en un estudio realizado en Quito se buscó que el polimorfismo rs1800795 (-174 C/G) y rs1800796 (-572 G/C) de la interleucina-6 y su asociación con la cardiopatía isquémica tenga una asociación significativa con esta enfermedad y esta se asoció con un incremento de riesgo de padecer la enfermedad de manera independiente (Cifuentes et al., 2019).

2.9.3. Ausencia de estudios del polimorfismo rs1800795 en COVID persistente

En los últimos cinco años se ha estudiado como la *IL-6* es la responsable de la respuesta inflamatoria descontrolada, pero no se han enfocado en el polimorfismo rs1800795 del gen *IL-6* asociada con la COVID persistente, aunque hay estudios que investiga su relación con las enfermedades inflamatorias, cardiovasculares, su asociación con la respuesta inflamatoria y disfunción inmunitaria no se ha aclarado, generando un vacío en la investigación epidemiológica o genética.

2.9.4. Relevancia local de realizar este estudio en Guayaquil

Principalmente tendría un impacto significativo en Guayaquil debido a que la pandemia del COVID-19 afectó a la mayoría de la población elevando las tasas de mortalidad por casos de COVID persistente, la ciudad también se caracteriza por tener una alta prevalencia de enfermedades como diabetes tipo 2, hipertensión arterial y obesidad siendo estas condiciones relacionadas con procesos inflamatorios y con la regulación de la *IL-6*, entonces el

polimorfismo rs1800795 contribuiría a estrategias de medicina personalizada en pacientes con secuelas del COVID adaptadas a características genéticas de la población guayaquileña.

2.10. Técnicas de identificación del polimorfismo rs1800795

2.10.1. PCR en tiempo real (qPCR)

También conocida como PCR cuantitativa según sus siglas en inglés traducidas reacción en cadena de ADN polimerasa que es un proceso de amplificación exponencial de secuencias de ADN específicas, es capaz de amplificar un fragmento de ADN billones de veces, como su nombre lo indica permite que el ADN que se ha amplificado sea detectado y cuantificado mientras avanza la reacción, es decir en tiempo real (Herrera, 2020).

2.10.2. Ensayos TaqMan para SNPs (FAM/VIC)

Los ensayos TaqMan para SNPs (FAM/VIC) es una metodología muy precisa para la genotipificación de polimorfismos que se asocian principalmente a terapias biológicas, los pacientes tratados con Tocilizumab (TCZ) ha sido un impulsador para buscar biomarcadores genéticos que permitan optimizar la selección terapéutica. La aplicación de estos ensayos permite la identificación de SNPs como predictores de respuesta permitiendo que se desarrollen tratamientos personalizados (Jiménez Morales, 2019).

2.10.3. Identificación de los genotipos GG, GC, CC

Para la identificación de genotipos primero se preparan las muestras y se extrae el ADN a través de un kit para extracción de ADN genómico, se realizan ensayos para la genotipificación por medio de cebadores específicos y se usan sondas TaqMan dependiendo el alelo, si es FAM es específica para el alelo G; si es VIC es específico para alelo C, luego se procede al uso de la PCR la Taq polimerasa, separa la sonda unida al ADN, dependiendo de

qué genotipo se esté buscando se presentará la señal fluorescente (Thermo Fisher Scientific, 2024).

Capítulo III

Metodología

3.1. Tipo y diseño de estudio

El estudio se desarrolló bajo un diseño observacional, descriptivo y transversal, con el propósito de evaluar la asociación entre el polimorfismo rs1800795 (-174 G/C) del gen *IL-6* y la presencia de COVID-19 persistente, considerando la severidad del cuadro clínico durante la fase aguda de la enfermedad.

El enfoque fue cuantitativo y molecular, ya que se analizaron muestras biológicas y variables clínicas mediante técnicas de biología molecular, específicamente la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR), para identificar el polimorfismo genético de interés.

La recolección de muestras biológicas se realizó en el Hospital Naval de Guayaquil (HOSNAG), mientras que los procedimientos de extracción de ADN y análisis genético se llevaron a cabo en el Laboratorio de Genética de la Universidad Politécnica Salesiana (UPS), campus María Auxiliadora.

3.2. Consideraciones éticas

La investigación se ejecutó conforme a los principios éticos internacionales y a la normativa ecuatoriana vigente entre 2020 y 2025. El Comité de Ética en Investigación del Hospital Naval de Guayaquil evaluó y aprobó el protocolo, garantizando la protección de los participantes y el uso adecuado de sus muestras biológicas.

El estudio cumplió con:

- Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial, 2013)
- Ley Orgánica de Salud del Ecuador, Título VII, Arts. 208–210 (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2006).
- Norma Técnica para la Investigación en Seres Humanos (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2015).
- Reglamento Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos— (CEISH-UPS).
- Ley Orgánica de Protección de Datos Personales del Ecuador (Asamblea Nacional del Ecuador, 2021).
- Reglamento de Buenas Prácticas Clínicas (Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria, 2023).
- Normas institucionales del Hospital Naval de Guayaquil (Hospital Naval de Guayaquil, 2024).

3.2.1. Aprobación del comité de ética

El protocolo fue revisado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Naval de Guayaquil (HOSNAG), en cumplimiento de los criterios nacionales e internacionales para estudios con seres humanos.

3.2.2. Consentimiento informado

Todos los participantes recibieron una explicación clara sobre los objetivos, procedimientos y posibles riesgos del estudio, y posteriormente firmaron un consentimiento informado, siguiendo las directrices del Ministerio de Salud Pública (MSP) y la UNESCO (2020).

Los consentimientos informados firmados por los participantes fueron resguardados exclusivamente por el equipo investigador y no se incluyen en este documento, con el fin de garantizar la confidencialidad y la protección de datos personales, conforme a lo establecido en la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales del Ecuador (2021) y la normativa ética vigente del Ministerio de Salud Pública. En los Anexos se incorpora únicamente el formato de consentimiento informado utilizado durante la investigación, sin datos identificatorios.

3.2.3. Confidencialidad de datos

La identidad de los participantes fue protegida mediante códigos alfanuméricos, evitando registrar nombres u otros datos sensibles en la base de datos. El manejo de la información se realizó en cumplimiento de la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales (2021).

3.2.4. Normativa vigente

La ejecución del estudio cumplió con:

- Protocolos del MSP para investigación en seres humanos.
- Recomendaciones de la OPS/OMS para estudios en COVID-19 (2021–2023).
- Normas de bioseguridad institucionales del Hospital Naval.

3.3. Población y muestra

3.3.1. Población objetivo

La población universo del estudio estuvo conformada por 614 adultos atendidos en el Hospital Naval de Guayaquil, con antecedente confirmado de COVID-19, diagnosticados

mediante pruebas serológicas o moleculares, y clasificados en dos grupos según la severidad del cuadro clínico durante la fase aguda de la enfermedad y su evolución posterior.

La muestra total estuvo integrada por 60 participantes, distribuidos de la siguiente manera:

- **Grupo – caso:** 30 pacientes con antecedente de COVID-19, diagnosticados mediante pruebas serológicas o moleculares, que presentaron sintomatología moderada a grave durante la fase aguda, requirieron hospitalización y/o soporte de oxígeno, y que posteriormente desarrollaron COVID-19 persistente.

- **Grupo - control:** 30 pacientes con antecedente de COVID-19, diagnosticados mediante pruebas serológicas y/o moleculares, que cursaron la enfermedad con sintomatología leve, no requirieron hospitalización ni soporte de oxígeno, y no desarrollaron COVID-19 persistente.

La selección se realizó mediante muestreo por propósito, considerando el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión.

3.3.2. Criterios de inclusión

Grupo caso

- Adultos \geq 18 años.
- Antecedente confirmado de COVID-19, diagnosticado mediante pruebas serológicas y/o moleculares.
- Haber presentado sintomatología moderada a grave durante la fase aguda de la enfermedad, con requerimiento de hospitalización y/o de soporte de oxígeno.

- Presencia de síntomas persistentes durante un período de ≥ 3 meses posteriores a la fase aguda de la enfermedad, tales como fatiga, disnea, mialgias, tos crónica, cefalea, entre otros.

- Consentimiento informado firmado.

Grupo control

- Adultos ≥ 18 años.
- Antecedente confirmado de COVID-19, diagnosticado mediante pruebas serológicas y/o moleculares.
- Haber cursado la enfermedad con sintomatología leve, sin requerimiento de hospitalización ni soporte de oxígeno.
- Ausencia de síntomas compatibles con COVID-19 persistente.
- Consentimiento informado firmado.

3.3.3. Criterios de exclusión

Fueron excluidos:

- Menores de 18 años.
- Individuos sin antecedente confirmado de COVID-19, diagnosticado mediante pruebas serológicas y moleculares.
- Personas con infección reciente por COVID-19, definida como un período menor a 3 meses previo al momento del muestreo.
- Pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, inmunodeficiencias o que se encuentren bajo tratamiento inmunosupresor, debido a la posible interferencia en la respuesta inflamatoria y en la interpretación de los resultados genéticos.
- Individuos que no firmaron el consentimiento informado.

- Muestras biológicas insuficientes, hemolizadas o no aptas para el análisis molecular

3.3.4. Tamaño de muestra

El tamaño muestral final fue de 60 participantes, distribuidos de la siguiente forma:

- 30 casos con antecedente de COVID-19 grave que requirieron hospitalización y/o soporte de oxígeno y que posteriormente desarrollaron COVID-19 persistente.
- 30 controles con antecedente de COVID-19 que no requirieron hospitalización durante la fase aguda, pero que igualmente desarrollaron COVID-19 persistente tras la infección.

Este tamaño permitió realizar análisis comparativos y la prueba estadística Chi-cuadrado (χ^2) con la potencia necesaria para estudios exploratorios de asociación genética.

3.4. Recolección de muestras

3.4.1. Venopunción en tubos EDTA

Las muestras sanguíneas se obtuvieron en el Hospital Naval de Guayaquil, en el área destinada para la toma de muestras. Los pacientes fueron citados en días y horarios previamente establecidos para asegurar un proceso organizado y seguro.

Antes de cada toma, se realizó la desinfección de la zona de punción, utilizando algodón estéril y alcohol al 70%. La muestra de sangre fue obtenida mediante venopunción con aguja estéril calibre 22 G acoplada a un sistema de vacío. La sangre se recolectó en tubos con EDTA, que se agitaron para homogeneizar el contenido sin hemólisis.

Cada muestra fue identificada inmediatamente con un código alfanumérico único, asignado de manera consecutiva para mantener la trazabilidad sin comprometer la identidad del

paciente. Durante todo el procedimiento, se utilizó el equipo de protección personal correspondiente; mascarilla, cofia, guantes y bata de laboratorio. Para cada paciente se empleó una aguja nueva y estéril, que fue desechada inmediatamente en un contenedor para material punzocortante.

3.4.2. Rotulado e identificación

Cada tubo fue rotulado utilizando un código alfanumérico para la identificación de las muestras. En el grupo control, las muestras fueron identificadas con el prefijo CC, numeradas del CC-1 al CC-30, mientras que en el grupo caso se utilizó el prefijo HG, numeradas del HG-1 al HG-30. No se incluyó información personal de los participantes en el rotulado de los tubos, garantizando en todo momento la confidencialidad y anonimato de los datos.

3.4.3. Transporte

Las muestras fueron colocadas en un biotransportador, manteniendo una temperatura aproximada entre 2 y 8 °C. Posteriormente, fueron transportadas a la Universidad Politécnica Salesiana, campus María Auxiliadora, específicamente al Laboratorio de Genética. El tiempo transcurrido entre la recolección de las muestras y su llegada al laboratorio no excedió los 40 minutos, lo que permitió evitar la degradación del material genético.

3.4.4. Conservación

Una vez en el laboratorio, las muestras fueron almacenadas temporalmente a una temperatura de 4°C hasta su procesamiento. El ADN extraído fue almacenado a -25 °C para garantizar su estabilidad hasta el análisis.

3.4.5. Bioseguridad

Todas las actividades se realizaron bajo normas de bioseguridad de nivel 2:

- Uso constante de EPP
- Manipulación cuidadosa de sangre humana
- Eliminación inmediata de agujas en contenedores rígidos para punzocortantes
- Desinfección de superficies antes y después del procedimiento
- Gestión adecuada de residuos biológicos
- Mantenimiento del área de trabajo ventilada y señalizada

Estas medidas garantizarán la seguridad del personal y la integridad de las muestras.

3.5. Procedimientos de laboratorio

3.5.1. Extracción de ADN

La extracción de ADN genómico se realizó a partir de muestras de sangre periférica utilizando el GeneJET Genomic DNA Purification Kit (K0722, Thermo Scientific), siguiendo el protocolo técnico establecido por el fabricante para sangre de mamíferos. Este método se basa en la lisis celular, la unión selectiva del ADN a una columna de sílice, la eliminación de contaminantes mediante soluciones de lavado y la elución final del ADN purificado, permitiendo la obtención de ADN de alta calidad y pureza adecuado, para aplicaciones de biología molecular como la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR) .

El procedimiento general incluyó la lisis de las células sanguíneas, la transferencia del lisado a la columna de purificación, lavados sucesivos para la eliminación de proteínas y otros contaminantes, y la recuperación final del ADN mediante un buffer de elución. Durante el proceso se incluyeron controles de extracción sin muestra biológica, con el fin de descartar contaminación cruzada, conforme a las recomendaciones del fabricante.

3.5.2. Cuantificación y evaluación de la calidad del ADN

La evaluación de la integridad y calidad del ADN extraído se realizó mediante electroforesis en gel de agarosa (Invitrogen, Cat. No. 16500-500), utilizando un marcador molecular 1 kb Plus DNA Ladder (Invitrogen, Cat. No.10488085) como referencia de tamaño. Las muestras de ADN se separaron en un gel de agarosa al 1% preparado con buffer TBE 1X, lo que permitió visualizar las bandas correspondientes al ADN genómico y verificar su integridad, ausencia de degradación significativa y posible contaminación. La visualización se realizó mediante un transiluminador UV Major Science MUV26 Series, lo que facilitó el análisis de la calidad del ADN obtenido.

3.5.3. Genotipificación del polimorfismo rs1800795 mediante qPCR

La genotipificación del polimorfismo rs1800795 (-174 G/C) del gen *IL-6* se realizó mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR), utilizando el TaqMan® Genotyping Máster Mix (Thermo Fisher Scientific™, cat. no. 4371355) un ensayo alelo-específico basado en sondas marcadas con los fluoróforos FAM y VIC (TaqMan SNP Genotyping Assay, Thermo Fischer Scientific™).

La identificación de los genotipos GG, GC y CC se llevó a cabo en un equipo QuantStudio™ 5 Real-Time PCR System (Thermo Fischer Scientific™), mediante análisis de las señales de fluorescencia generadas durante la amplificación y la discriminación alélica automática proporcionada por el software del equipo de PCR en tiempo real.

El protocolo de amplificación se estructuró en una fase inicial de desnaturalización a 95 °C durante 2 minutos, seguida de una fase de amplificación compuesta por 42 ciclos, cada uno conformado por una desnaturalización a 95 °C durante 25 segundos y una etapa de alineamiento/ elongación a 60 °C durante 1 minuto, temperatura en la cual se realizó la

adquisición de la señal fluorescente para la generación de las curvas de amplificación y la discriminación alélica.

3.5.4. Control de calidad

En cada corrida de qPCR se incluyeron controles negativos sin ADN (CTN) para descartar contaminación y controles positivos para verificar la correcta amplificación y discriminación alélica.

3.6. Análisis estadístico

3.6.1. Cálculo de frecuencias genotípicas

Se realizó el conteo directo de los genotipos GG, GC y CC en cada grupo de estudio. Las frecuencias genotípicas se calcularon dividiendo el número de individuos con cada genotipo para el total de individuos del grupo correspondiente.

$$\text{Frecuencia genotípica} = \frac{\text{Número de individuos con el genotipo}}{\text{Total de individuos del grupo}}$$

3.6.2. Verificación del Equilibrio de Hardy–Weinberg

El equilibrio de Hardy–Weinberg se evaluó en el grupo de control para verificar la estabilidad genética de la población.

Primero se calcularon las frecuencias alélicas:

P= frecuencia del alelo G

q= frecuencia del alelo C

Posteriormente se obtuvieron las frecuencias genotípicas esperadas:

$$GG= p^2, \quad GC= 2pq, \quad CC= q^2$$

La comparación entre valores observados y esperados se realizó mediante la prueba de chi cuadrado.

3.6.3. Prueba de Chi cuadrado (χ^2) para asociación genotipo

Se utilizó la prueba de chi cuadrado de independencia para evaluar la asociación entre los genotipos del polimorfismo *IL-6 rs1800795* y la condición clínica (hospitalizado / no hospitalizado).

Se construyó una tabla de contingencia con la distribución de genotipos por grupo y se aplicó la fórmula:

$$X^2 = \frac{\sum(O - E)^2}{E}$$

Donde:

- **O** = frecuencia observada
- **E** = frecuencia esperada

3.6.4. Cálculo de significancia estadística

Se estableció un nivel de significancia de $p < 0.05$, criterio comúnmente adoptado en investigaciones biomédicas para evaluar evidencia contra la hipótesis nula (Yang et al., 2023).

Los valores de chi cuadrado obtenidos se compararon con los valores críticos correspondientes según los grados de libertad de la prueba.

Cuando $p < 0.05$, se consideró que existía asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo *IL-6 rs1800795* y la severidad clínica. Cuando $p \geq 0.05$, se interpretó que no existía asociación estadísticamente significativa.

Capítulo IV

Resultados y discusiones

4.1. Resultados

En el presente estudio se analizaron un total de 60 individuos, distribuidos en dos grupos: pacientes con antecedentes de COVID-19 grave hospitalizados (casos) (n = 30) e individuos con antecedentes de COVID-19 leve no hospitalizados (controles) (n = 30).

4.1.1 Sujetos de estudio

En el grupo caso predominó el sexo masculino (80.0%), mientras que en el grupo control se observó una distribución equitativa entre hombres y mujeres (50.0% cada uno). El rango de edad fue de 34 a 81 años en los casos y de 21 a 92 años en los controles. Entre las comorbilidades evaluadas, la hipertensión arterial estuvo presente en el 13.33% de los casos y en el 16.67% de los controles, mientras que la diabetes mellitus se observó en el 10,0% de ambos grupos. En cuanto a la sintomatología, los síntomas más frecuentes en grupo caso fueron mialgias (86.67%), tos crónica (73.33%) y disnea (73.33%), mientras que en el grupo control destacaron las mialgias (90.0%), la fatiga (66.67%) y la disnea (60.0%)(Tabla 1).

Tabla 1. Características epidemiológicas de los grupos estudiados

Características Epidemiológicas		Casos (n=30)	Controles (n=30)
Sexo	Femenino	20.0% (6)	50.0% (15)
	Masculino	80.0% (24)	50.0% (15)
Rango de edad (Años)		34-81	21-92
Característica clínica	Casos	Hipertensión	13,33% (4)
		Diabetes mellitus	10,00% (3)
	Controles	Hipertensión	16,67% (5)
		Diabetes mellitus	10,00 (3)
Síntomas	Casos	Tos crónica	73,33% (22)
		Disnea	73,33% (22)
		Mialgias	86,67% (26)
		Fatiga	53,33% (16)
	Controles	Tos crónica	56,67% (17)
		Disnea	60,00% (18)
		Mialgias	90,00% (27)
		Fatiga	66,67% (20)

4.1.2. Evaluación de la calidad del ADN

Una vez realizada la extracción de ADN proveniente de, sangre venosa periférica de los 60 individuos incluidos en el estudio, se verificó la calidad del ADN mediante una electroforesis en gel de agarosa al 1% teñido con SYBR Safe, como marcador molecular Ladder de 1Kb. En la Figura 5 se muestra ADN genómico de alguno de los individuos incluidos en el estudio, Como puede observarse el ADN se encuentra íntegro.



Figura 5. Verificación de la calidad del ADN genómico mediante electroforesis en gel de agarosa en buffer TBE 1X. (Autoras)

4.1.3. Frecuencia Genotípicas y Alélicas del polimorfismo rs1800795

Tabla 2. Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo rs1800795

<i>IL-6</i> rs1800795		Control	Caso	OR IC95%	Pc
Genotipo	G/G	17 (56.7%)	21 (70%)	1.00	0.454
	G/C	11 (36.7%)	9 (30.0%)	0.66 (0.22-1.97%)	0.582
	C/C	1 (3.3%)	0 (0.0%)	0.27 (0.01-7.08%)	0.462
Alelos	G	45 (0.776)	51 (0.850)	1.00	0.454
	C	13 (0.224)	9 (0.150)	0.61 (0.24-1.56%)	0.350

Nota: las frecuencias genotípicas se expresan como porcentaje (%) porque representan proporción de individuos con cada genotipo. Las frecuencias alélicas se presentan como proporciones decimales, ya que reflejan la fracción relativa de cada alelo dentro del total de alelos analizados (dos alelos por individuo). El Odds Ratio (OR) se calculó tomando como referencia el genotipo G/G y el alelo G. Los valores de p corresponden a la prueba de asociación entre grupos.

En cuanto a los genotipos, el genotipo G/G fue el más frecuente en el grupo control como en el grupo caso, con valores de 56.7% y 70.0%, respectivamente. El genotipo G/C se presentó en el 36.7% del grupo control y en el 30.0% del grupo caso. Mientras que el genotipo C/C se observó únicamente en el grupo control (3.3%). Respecto a las frecuencias alélicas, el alelo G fue el predominante tanto en el grupo control (0.776) como en el grupo caso (0.850), mientras que el alelo C presentó una menor frecuencia en ambos grupos (0.224 en control y 0.150 en caso) (Tabla 2). No se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre los genotipos o alelos evaluados, y la gravedad de la enfermedad, de acuerdo con los valores de OR y p reportados.

4.1.4. Equilibrio de Hardy-Weinberg del polimorfismo rs1800795 (-174 G/C)

El análisis del polimorfismo rs1800795 (-174 G/C) del gen *IL-6* se realizó mediante amplificación por la técnica de PCR en tiempo real (qPCR). Con el fin de evaluar la estabilidad genética de la población estudiada, se aplicó la prueba de Hardy-Weinberg en el grupo de control (Tabla 3) y en el grupo caso (Tabla 4).

En el grupo control, la comparación entre las frecuencias genotípicas observadas y las esperadas no mostro desviaciones estadísticamente significativas (χ^2 total= 0.242; p= 0.62) (Tabla 3), lo que indica que la distribución de los genotipos GG, GC Y CC se ajusta al modelo de equilibrio poblacional. Este resultado sugiere que el grupo control representa una población genéticamente estable y adecuada como referencia para los análisis posteriores.

Tabla 3. Análisis del equilibrio Hardy - Weinberg Grupo Control

Polimorfismo rs1800795	X²	p de Fisher
G/G	0.012	-
G/C	0.090	-
C/C	0.140	-
TOTAL	0.242	0.62

De manera similar en el grupo caso, conformado por pacientes que desarrollaron una forma grave de COVID-19 y requirieron hospitalización durante la fase aguda, la prueba de Hardy-Weinberg tampoco evidenció diferencias estadísticamente significativas entre las frecuencias genóticas observadas y las esperadas (χ^2 total= 0.939; p = 0.33) (Tabla 4). Esto indica que las frecuencias genóticas del polimorfismo rs1800795 no presentan desviaciones relevantes atribuibles a errores de genotipificación o sesgos poblacionales.

En conjunto, los resultados confirman que ambos grupos cumplen con el equilibrio de Hardy-Weinberg, lo que respalda la confiabilidad de los datos genéticos obtenidos y fortalece la validez de los análisis de asociación entre el polimorfismo *IL-6* rs1800795 y la severidad clínica de la COVID-19.

Tabla 4. Análisis del equilibrio Hardy - Weinberg Grupo Caso

Polimorfismo rs1800795	χ^2	<i>p</i> de Fisher
G/G	0.021	-
G/C	0.238	-
C/C	0.680	-
TOTAL	0.939	0.33

4.1.5. Análisis de la asociación del polimorfismo *IL-6* rs1800795 con la severidad de la COVID-19

Para determinar si existe una asociación entre el polimorfismo *IL-6* rs1800795 (-174 G/C) y la severidad de la COVID-19, se aplicó la prueba de chi-cuadrado, comparando la distribución genotípica entre casos y controles.

El análisis estadístico no evidenció diferencias significativas entre ambos grupos ($\chi^2 = 2.621$; $gl = 3$; $p = 0.454$) (Tabla 5), lo que indica que no existe una asociación estadísticamente significativa entre este polimorfismo y la gravedad clínica de la enfermedad en la población estudiada.

Cabe destacar que el universo de estudio estuvo conformado por 674 pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Naval de Guayaquil (HOSNAG) durante la pandemia. De este total, se seleccionó una submuestra de 30 pacientes hospitalizados (casos) para la obtención de muestras sanguíneas y el análisis genético, como parte de un estudio piloto.

El grupo control (controles) estuvo integrado por 30 pacientes atendidos en la misma institución, quienes presentaron COVID-19 persistente pero no requirieron hospitalización durante la fase aguda de la enfermedad, representando una forma clínica menos severa en comparación con el grupo caso.

En este contexto, los resultados sugieren que el polimorfismo rs1800795 del gen *IL-6* no muestra una asociación estadísticamente significativa con la severidad del COVID-19 agudo en pacientes que desarrollaron COVID-19 persistente, aunque el tamaño muestral limitado implica la necesidad de futuros estudios con poblaciones más amplias para confirmar estos hallazgos.

Tabla 5. Prueba de Chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado	2.624	3	0.454
Razón de verosimilitud	3.395	3	0.335
Asociación lineal por lineal	1.940	1	0.164

4.1.6. Discusión comparativa de los resultados obtenidos

Por medio de programas estadísticos se evaluó la asociación de la COVID persistente mediante frecuencias alélicas y genotípicas, odds ratio e intervalos de confianza, generando datos que nos permitió lograr esta comparación con estudios de otros países que buscan el mismo objetivo.

Los resultados obtenidos indican que el alelo G fue el predominante tanto en el grupo caso como en el grupo control, mientras que el alelo C tuvo menor frecuencia en ambos grupos, lo que sugiere que la distribución alélica en ambos grupos tiene una falta de efecto genético respecto al polimorfismo, es decir, no hay relación estadísticamente significativa entre alelos y genotipos evaluados. Para confirmar este resultado se empleó el análisis de Hardy-Weinberg en ambos grupos, donde se observó que no hay diferencias estadísticamente significativas entre las frecuencias analizadas. Con el fin de determinar si existe alguna relación entre el polimorfismo rs1800795 del gen *IL-6* y la severidad del COVID-19 se aplicó el método de chi cuadrado, donde no se evidenció diferencias significativas entre los grupos analizados sugiriendo que no existe una asociación entre el polimorfismo de interés y la gravedad de enfermedad inflamatoria (COVID-19).

En España analizaron la relación entre este SNP con la mortalidad por COVID mediante un análisis de frecuencias y porcentajes (Muñoz De Diego & Saiz Miguel, 2023), se reportó que el genotipo GG presentó la mayor frecuencia de fallecimientos, seguido del genotipo GC, mientras que el CC fue el menos frecuente. De manera similar en el presente estudio se concluyó que el genotipo GG es el más frecuente tanto en el grupo control como en el grupo de casos, sin embargo, no se evidenció una asociación estadísticamente significativa para los genotipos GC ni CC, ya que los valores de OR tienen intervalos de confianza y valores de p no significativos, estos hallazgos sugieren una ausencia de asociación significativa entre el polimorfismo rs1800795 y la covid persistente.

En un estudio realizado en Brasil (Rodrigues et al., 2023), se reportó que el alelo C del polimorfismo rs1800795, mostró una correlación positiva entre las tasas de mortalidad por COVID-19, lo que sugiere que este alelo estaría involucrado con la gravedad de la enfermedad. En contraste, en el presente estudio el alelo C presentó una frecuencia considerablemente menor

en comparación con el alelo G, sin evidenciarse una asociación estadísticamente significativa entre ambos alelos.

En un tercer estudio realizado en Turquía (Cekin et al., 2024), se analizó el impacto del polimorfismo rs1800795 de la IL-6 y la gravedad de la COVID-19, donde se asoció que los genotipos GC y CC están relacionadas con una mayor gravedad de la enfermedad.

En otro estudio realizado en Egipto (Ghazy, 2023), busca la influencia del polimorfismo IL-6 rs1800795 con el pronóstico de la COVID-19, donde el alelo G se expresa significativamente en pacientes con COVID-19 de manera grave, lo cual sugiere que es responsable de la respuesta inflamatoria, mientras que el alelo C es menos frecuente en estos casos y se asocia a un efecto protector. En comparación con los resultados del presente estudio, el alelo G se expresa significativamente, mientras que el alelo C se presenta con menor frecuencia, pero no representa un factor protector.

Por último, un estudio realizado en Egipto (AbdelAziz et al., 2024), se concluyó que los pacientes pediátricos (niños) que expresan genotipos GC del polimorfismo *IL-6* son más probable de desarrollar una enfermedad grave, sin embargo el polimorfismo *IL-6* no influye en la gravedad de la COVID-19, de igual manera en el presente estudio no se encuentra una relación estadísticamente significativa.

En conjunto estos hallazgos sugieren que el polimorfismo rs1800795 (-174 G/C) del gen *IL-6* podría desempeñar un papel en la modulación de la respuesta inflamatoria asociada a la COVID-19, sin embargo, en la población analizada no fue posible demostrar una asociación estadísticamente significativa. Esta falta de significancia podría atribuirse principalmente al tamaño muestral limitado y a la distribución del genotipo GG en ambos grupos de estudio, lo que reduce el poder estadístico para detectar diferencias reales. Por ello, los hallazgos no descartan un posible efecto del polimorfismo si no que sugieren la necesidad de realizar estudios

con muestras más amplias y representativas para evaluar con mayor precisión el impacto clínico. Además, los resultados refuerzan la idea de que la gravedad de la COVID-19 es una enfermedad de origen multifactorial, en la que la gravedad depende de la interacción entre factores genéticos, inmunológicos, clínicos y ambientales.

Capítulo V

Conclusiones y recomendaciones

5.1. Conclusiones

En el presente estudio se logró detectar el polimorfismo rs1800795 (-174 G/C) del gen *IL-6* mediante la técnica de PCR en tiempo real en pacientes con COVID-19 persistente, cumpliendo el objetivo general propuesto. La obtención de muestras sanguíneas mediante venopunción en tubos con EDTA en pacientes atendidos en el Hospital Naval de Guayaquil permitió disponer de material biológico adecuado para el análisis genético, garantizando la calidad y confiabilidad de los resultados moleculares obtenidos.

Se identificaron los genotipos GG, GC y CC del polimorfismo rs1800795 en la población estudiada, observándose un predominio del genotipo GG tanto en pacientes que requirieron hospitalización por COVID-19 grave como en aquellos que no requirieron hospitalización durante la fase aguda de la enfermedad. Asimismo, el análisis del equilibrio de Hardy-Weinberg indicó que las frecuencias genotípicas observadas se ajustan al modelo de equilibrio poblacional en ambos grupos, lo que respalda la validez de los datos genéticos y su adecuada representatividad para el análisis estadístico.

El análisis de asociación mediante la prueba de chi-cuadrado no evidenció una relación estadísticamente significativa entre el polimorfismo rs1800795 del gen *IL-6* y la severidad clínica de la COVID-19 en pacientes que desarrollaron COVID-19 persistente. En consecuencia, los resultados obtenidos respaldan la hipótesis nula, indicando que no existe una relación significativa entre este polimorfismo genético y la gravedad de la enfermedad en la población evaluada.

No obstante, aunque se observaron diferencias descriptivas en la distribución de los genotipos entre los grupos clínicos, el tamaño muestral limitado representa una restricción para

la generalización de los hallazgos. Por ello, los resultados deben interpretarse como evidencia preliminar, que contribuye al conocimiento del papel del gen *IL-6* en la respuesta inflamatoria asociada a la COVID-19 persistente en la población ecuatoriana.

5.2. Recomendaciones

Ampliar el tamaño muestral en futuras investigaciones para incrementar el poder estadístico y fortalecer la evidencia sobre la posible relación entre el polimorfismo *IL-6* rs1800795 y la severidad de la COVID-19, con el fin de incrementar el poder estadístico y mejorar la representatividad poblacional. Asimismo, se recomienda extender la toma de muestras a múltiples centros hospitalarios a nivel nacional para reducir posibles sesgos geográficos y fortalecer la validez externa de los resultados.

Estandarizar los protocolos de genotipificación del polimorfismo rs1800795 (-174G/C) mediante qPCR, incorporando controles adicionales de calidad, réplicas técnicas y validación interlaboratorial, con el fin de aplicar esta metodología en poblaciones de estudio más amplias, para así consolidar la confiabilidad en la identificación de los genotipos GG, GC, CC y fortalecer la reproducibilidad de los resultados.

Expandir el análisis de la asociación entre los genotipos del gen *IL-6* y los síntomas persistentes de COVID-19, incorporando un mayor número de variables clínicas, demográficas y bioquímicas, así como aplicar métodos avanzados de análisis poblacional y estudios longitudinales para evaluar la evolución de los síntomas y su relación con la predisposición genética. Asimismo, es importante fortalecer la implementación de herramientas de genética molecular en los ámbitos hospitalario y académico, promoviendo la investigación en COVID-19 persistente y otras enfermedades emergentes, así como el uso de biomarcadores genéticos para mejorar la estratificación del riesgo clínico.

Referencias Bibliográficas

- AbdelAziz, R. A., Abd-Allah, S. T., Moness, H. M., Anwar, A. M., & Mohamed, Z. H. (2024). Role of interleukin 6 polymorphism and inflammatory markers in outcome of pediatric Covid- 19 patients. *BMC Pediatrics*, 24(1), 625. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-05071-9>
- Abreu, M. R. P., Tejeda, J. J. G., & Guach, R. A. D. (2020). Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 19(2), 1–15. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000200005
- Abreu, R., Roque, F., & Santos, A. (2020). Long-term symptoms of COVID-19. *Journal of Clinical Medicine*, 9(10), 3381. <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/10/3381>
- Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria. (2023). Reglamento de Buenas Prácticas Clínicas del Ecuador (Arts. 5–12). <http://www.acess.gob.ec/wp-content/uploads/2023/11/Resolucion-No.-ACESS-2023-0030.pdf>
- Aguirre-Alvarado, C., Cortes-Vázquez, M. Á., Pérez-González, Y. S., Meza-Sánchez, D. E., Nuñez-Enriquez, J. C., Pinto-Cardoso, S. M., & Bekker-Méndez, V. C. (2025). Elevated IL-6 and IL-10 Levels as Prognostic Biomarkers in COVID-19 Pneumonia: A Comparative Study in Mexican Patients. *Healthcare*, 13(11), 1245. <https://doi.org/10.3390/healthcare13111245>
- Akadeum Life Sciences. Types of B Cells, B Cell Sorting, and B Cell Isolation from Blood. <https://www.akadeum.com/types-of-cell-separation/b-cell-separation/>
- Ángel Martín de Francisco, & Fernández Fresnedo, G. (2023). “Enfermedad renal en la COVID-19 persistente: un objetivo inmediato para Nefrología.” (“Secuelas post covid - 19 y mortalidad asociada en pacientes con ...”) *Nefrología*, 43(1), 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.04.004>

Angulo-Aguado, M., Carrillo-Martínez, J. C., Contreras-Bravo, N. C., Morel, A., & Parra-Abaunza, K. (s. f.). Next-generation sequencing of host genetics risk factors associated with COVID-19 severity and COVID persistente in Colombian population. *Scientific Reports*.
<https://www.nature.com/articles/s41598-024-57982-3>

Asamblea Nacional Constituyente. (2008). Constitución de la República del Ecuador (Arts. 11(2), 32, 66(3)). Registro Oficial No. 449.
https://www.oas.org/juridico/pdfs/mesicic4_ecu_const.pdf

Asamblea Nacional del Ecuador. (2021). Ley Orgánica de Protección de Datos Personales (Arts. 4, 7, 11, 25). Registro Oficial Suplemento No. 459.
<https://www.asambleanacional.gob.ec/sites/default/files/private/asambleanacional/filesasambleanacionalnameuid-29/Leyes%202013-2017/920-Imoreno/ro-459-5to-sup-26-05-2021.pdf>

Asociación Médica Mundial. (2013). Declaración de Helsinki: Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (Arts. (“Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las ”) (“Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las ...”) 24–32). <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>

Ayala Guzmán, M. F., Guzman-Rivero, M., & Medrano, V. (2022). Citocinas proinflamatorias en relación con la presentación clínica de COVID-19 por variantes pre-Ómicron: Artículo de Revisión. (“(PDF) Citocinas proinflamatorias en relación con la presentación ...”) *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 6(6), 2302-2315.
https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i6.3681

Banco de España. (2020). Escenarios macroeconómicos de referencia para la economía española tras el COVID-19. *Boletín Económico*, (2), 1-35. <https://ideas.Repec.org/a/bde/joures/y2020i06daan10.html>

Bastidas Pacheco, G., & Bastidas Delgado, G. (2020). COVID-19 y prevención de brotes. *Atención Familiar*, 27, 29–33. <https://doi.org/10.22201/fm.14058871p.2020.0.77315>

Boldrini, M., Canoll, P. D., & Klein, R. S. (2020). How COVID-19 affects the brain. *JAMA Psychiatry*, 78(6), 682–683. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7799025/>

Cárdenas Cárdenas, P. M., & Rivas Toledo, A. (2023). “Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a enfermedad por Sars Cov 2 en pacientes pediátricos en países de Latinoamérica: Revisión sistemática.” (“(PDF) Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a enfermedad por ...”) *Revista Ecuatoriana De Pediatría*, 24(2), 126–138. <https://doi.org/10.52011/220>

Carrillo de Albornoz Sainz, A., García Kass, A., & Bascones Martínez, A.. (2006). Papel de la IL-6 y TNF-alfa en la enfermedad periodontal. *Avances en Periodoncia e Implantología Oral*, 18(2), 83-89. Recuperado en 28 de enero de 2026, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852006000200003&lng=es&tlng=pt.

Cekin, N., Akin, S., Pinarbasi, E., & Doğan, O. H. (2024). Impact of IL-6 rs1800795 and rs1800796 polymorphisms on clinical outcomes of COVID-19: a study on severity of disease in Turkish population. *Mammalian Genome*, 36(1), 213-229. <https://doi.org/10.1007/s00335-024-10085->

Centers for Disease Control and Prevention. (2025, 24 de julio). Signos y síntomas del COVID-19 persistente. <https://www.cdc.gov/long-covid/es/signs-symptoms/signos-sintomas-covid-19-persistente.html>

Chertow, G. M., Chang, A. M., Felker, G. M., et al. (2024). (“Glenn M. Chertow - cap.stanford.edu”) IL-6 inhibition with clazakizumab in patients receiving maintenance dialysis: A randomized phase 2b trial. *Nature Medicine*, 30, 2328–2336. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03043-1>

Comité Nacional de Bioética en Investigación. (2022). Lineamientos éticos para investigación con seres humanos en Ecuador. CONIS. <https://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2016/12/A-4889-Reglamento-para-la-aprobaci%C3%B3n-y-seguimiento-de-CEISH-y-CEAS-L.pdf>

Correa EM, Vallespín GT. COVID persistente. Elementos básicos para el médico de atención primaria. *FMC*. 2022 Nov;29(9):481-489. Spanish. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2022.02.015>. Epub 2022 Oct 31. PMID: 36338437; PMCID: PMC9619169.

Davis, H. E., Assaf, G. S., McCorkell, L., Wei, H., Low, R. J., Re'em, Y., et al. (2021). Characterizing long COVID in an international cohort. *EClinicalMedicine*, 38, 101019. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>

Del Valle, D. M., Kim-Schulze, S., Huang, H. H., Beckmann, N. D., Nirenberg, S., Wang, B., et al. (2020). An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nature Medicine*, 26(10), 1636–1643. <https://www.nature.com/articles/s41591-020-1051-9>

Espín Puchaicela, A. R., Puchaicela Poma, M. M., Espín Puchaicela, M. A., Rodríguez Rosales, P. A., Pazmiño Cano, J. D., Romero Miñaca, K. J., & Mendizábal Intriago, Á. E. (2021). Artículos

científicos: medicina prehospitalaria. *Revista de Investigación Académica en Educación ISTCRE*, 5(2), 13–28. https://www.revistaacademica-istcre.edu.ec/detalle_articulo.php?nid=87

Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., et al. (2021). Surviving Sepsis Campaign: Guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Critical Care Medicine*, 49(11), e1063–e1143.

Fajgenbaum, D. C., & June, C. H. (2020). Cytokine storm. *The New England Journal of Medicine*, 383(23), 2255–2273. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2026131>

Fernández-de-las-Peñas, C. (2024s. f.). Inflammatory polymorphisms are not associated with post-COVID symptoms. *Viruses*. <https://www.mdpi.com/1999-4915/16/2/275>

Fernández-Mestre, M., Salazar-Alcalá, E., Matos-González, G., & Márquez, I. (2020). Polymorphism of cytokine genes: cardiovascular risk factors in the Venezuelan population? [Polimorfismo de genes de citocinas: Factores de riesgo cardiovascular en la población venezolana]. (“Polimorfismo de genes de citocinas: ¿factores de riesgo cardiovascular ...”) *Arch Cardiol Mex*, 91(3), 281-288. <https://doi.org/10.24875/ACM.200003301>

Ford, E. W., Ward, K., & Spivack, S. (2023). WHO clinical definition of post-COVID conditions. *The Lancet*, 401(10379), 793–804. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)00242-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)00242-0/fulltext)

Ford, N. D., Slaughter, D., Edwards, D., et al. (2023). Long COVID and activity limitation among adults. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 72, 866–870. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7232a3>

Fragoso-Bargas, N., Valadez-González, N., Ruíz-García, L., Vera-Gamboa, L., Martínez-Aguilar, V. M., Nakazawa-Ueji, Y. E., & Valencia-Pacheco, G. (2024). Asociación del polimorfismo

rs1800795 de la Interleucina-6 con la Diabetes tipo 2 y características clínicas relacionadas. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*, 18(1), 28–37. <https://archivo.revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica/article/view/56934>

Gallegos, M., Martino, P., Caycho-Rodríguez, T., Calandra, M., Razumovskiy, A., Arias-Gallegos, W. L., De Castro-Peçanha, V., & Cervigni, M. (2022). ¿Qué es el síndrome pos-COVID-19? Definición y actualización. *Gaceta Médica de México*, 158(6). <https://doi.org/10.24875/gmm.22000144>

Gao, Y., Li, Y., & Zhang, X. (2023). Genetic polymorphisms of IL-6 and inflammatory diseases. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 70, 1–10.

Georgakis, M. K., Malik, R., Li, X., et al. (2020). Genetically predicted interleukin-6 signaling and inflammatory disease risk. *medRxiv*. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.28.20220822v1.full>

Ghazy, A. A. (2023). Influence of IL-6 rs1800795 and IL-8 rs2227306 polymorphisms on COVID-19 outcome. *The Journal Of Infection In Developing Countries*, 17(03), 327-334. <https://doi.org/10.3855/jidc.17717>

Gómez-Morales, A. M., & Rodríguez-Hernández, J. A. (2024). Asociación del polimorfismo rs1800795 de la interleucina-6 con diabetes tipo 2. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*, 18(1), 28–37. <https://archivo.revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica/article/view/56934>

Gómez-Palacio, S., Córdoba, E., & Carvajal, A. (2023). Genetic diversity and COVID-19 outcomes in Latin America. *Human Genomics*, 17(1), 48. <https://humgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40246-023-00512-1>

- González, I. A., Del Valle, M. M., García, S. R., Redondo, R. B., De Inestrosa, T. B. P., Almazón, M. S., & De Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia y Colectivo Long Covid Acts, E. R. (2021). Las escalas en la COVID-19 persistente. *Medicina General y de Familia*, 10(2), 79-84. <https://doi.org/10.24038/mgyf.2021.017>
- Gubernatorova, E. O., Gorshkova, E. A., Polinova, A. I., & Drutskaya, M. S. (2020). IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 53, 13–24. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.009>
- Guirao, J. J., Cabrera, C. M., Jiménez, N., Rincón, L., & Urra, J. M. (2020). High serum IL-6 values increase the risk of mortality and the severity of pneumonia in patients diagnosed with COVID-19. *Molecular Immunology*, 128, 64–68. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2020.10.006>
- Guo, Y., Cao, Q., Hong, Z., Tan, Y., Chen, S., Jin, H., Tan, K., Wang, D., & Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research*, 7(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
- Gupta, S., Wang, W., Hayek, S. S., et al. (2021). Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Internal Medicine*, 181(1), 41–51. <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2772188>
- Hernández de la Rosa, Y., López Díaz, L., & López Rodríguez, E. F. (2020). Terminología y escritura en tiempos de COVID-19. *CorSalud*, 12(2), 184–188. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2078-71702020000200184

- Herrera, J. (2020). PCR en tiempo real. Universidad Nacional Autónoma de México, México. Obtenido de <https://quimica.unam.mx/investigacion/servicios-para-lainvestigacion/usaii/pcr-en-tiempo-real/>
- Herrera, Ó. A. (2020). COVID-19. *Revista Médica de Chile*, 148(3), 279–280. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872020000300279>
- Hirano, T. (2021). IL-6 en inflamación, autoinmunidad y cáncer. *International Immunology*, 33(3), 127–148. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxaa078>
- Hospital Naval de Guayaquil. (2024). Normas institucionales para investigación y manejo de muestras biológicas. Departamento de Docencia e Investigación.
- Huaman Fernández, J. R. (2021). Impacto económico y social de la COVID-19 en el Perú. *Revista de Ciencia e Investigación en Defensa*, 2(1), 31–42. <https://doi.org/10.58211/recide.v2i1.51>
- Huang, L., Chen, Y., & Wang, J. (2023). JAK/STAT signaling in inflammation and immunity. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 11, 1110765. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2023.1110765>
- Instituto Nacional del Cáncer. (s. f.). SARS-CoV-2. Diccionario de cáncer del NCI. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/sars-cov-2>
- ISGlobal. (2025, 14 de marzo). Los síntomas de la COVID-19 persistente pueden mantenerse hasta dos años después de la infección. (“Los síntomas de la COVID persistente pueden mantenerse hasta dos años ”) (“Los síntomas de la COVID persistente pueden mantenerse hasta dos años ...”) <https://www.isglobal.org/-/sintomas-de-la-covid-persistente-hasta-dos-anos-despues-de-la-infeccion>

Jackson, C. B., Farzan, M., Chen, B., et al. (2022). Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 23, 3–20. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00418-x>

Jiménez Morales, Alberto. “Polimorfismos genéticos en FCGR3A y FCGR2A como marcadores de respuesta en las nuevas dianas terapéuticas en artritis reumatoide.” (“Patrón genético y serológico en pacientes con diagnóstico de artritis ...”) Granada: Universidad de Granada, 2019. <http://hdl.handle.net/10481/54812>

Jung, J. H., Seok, H., Choi, S. J., Song, G. G., & Han, Y. (2019). Association between rs1800795 polymorphism in the IL-6 gene and vasculitis. *Sarcoidosis, Vasculitis and Diffuse Lung Diseases*, 36(4), 302–310. <https://doi.org/10.36141/svdld.v36i4.8653>

Kerget, F., & Kerget, B. (2023). Impact of IL-6 rs1800795 and rs1800796 polymorphisms on clinical severity of COVID-19 in Turkish population. *Molecular Biology Reports*, 51(1), 191–199. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39567384/>

Kim, J. S., Lee, J. Y., Yang, J. W., Lee, K. H., Effenberger, M., Szpirt, W., & Kronbichler, A. (2021). Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Experimental & Molecular Medicine*, 53, 1–12. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00649-0>

Li, X., et al. (2025). Innate immune role of IL-6 in influenza A virus pathogenesis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1605446>

Loayza-Alarico, M. J., Ramírez, M., & Quispe, A. (2022). Post-COVID conditions in Latin America. *PLoS One*, 17(8), e0273456. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0273456>

- López-Farré, A. (2020). Los genes de la susceptibilidad a la infección por COVID-19. (“Los genes de la susceptibilidad a la infección por Covid-19”) *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*, 137(2), 117–120. https://analesranm.es/revista/2020/137_02/REV04.pdf
- Lozada-Requena, I., & Ponce, C. N. (2020). COVID-19: respuesta inmune y perspectivas terapéuticas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 37(2), 312-319. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5490>
- Mehandru, S., & Merad, M. (2022). Pathological sequelae of long-haul COVID. *Immunity*, 55(6), 887–902. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576922006142>
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2006). Ley Orgánica de Salud (Arts. 208–210). <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2017/03/LEY-ORG%C3%81NICA-DE-SALUD4.pdf>
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2015). Norma Técnica para la Investigación en Seres Humanos (Arts. 8–18). https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2017/04/acuerdo_ministerial_4889_reglamento_ceish_y_ceas.pdf
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2017). Lineamientos técnicos para el manejo de muestras biológicas y químicas. (“LINEAMIENTOS TECNICOS PARA MANEJO DE MUESTRAS BIOLOGICAS Y QUIMICAS”) <https://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2017/11/Acuerdo-ministerial-84.pdf>
- Mirembe Woodrow, C., Carey, C., Ziauddeen, N., Thomas, R., Akrami, A., Lutje, V., Greenwood, D. C., & Alwan, N. A. (2023). Revisión sistemática de la prevalencia de COVID persistente. *Open Forum Infectious Diseases*, 10(7), ofad233. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad233>

- Morales Peralta, E., & Alvarez Fornaris, M. A. (2020). “COVID-19: aspectos relacionados a la susceptibilidad genética y defectos congénitos.” (“COVID-19: aspectos relacionados a la susceptibilidad genética y ...”) *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 19(5). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000600004&lng=es&tlng=es
- Muñoz De Diego, E., & Saiz Miguel, A. (2023). Estudio de la influencia de la variabilidad de los genes ACE2 e IL6 en la infección por COVID-19 [Trabajo de Fin de Grado, Universidad de Valladolid]. <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/61052/TFG-M%20202974%20Alba%20Saiz%20Miguel.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Negrut, N., Menegas, G., Kampioti, S., Bourelou, M., Kopanyi, F., Hassan, F. D., Asowed, A., Taleouine, F. Z., Ferician, A., & Marian, P. (2024). (“The Multisystem Impact of Long COVID: A Comprehensive Review - MDPI”) *The Multisystem Impact of Long COVID: A Comprehensive Review*. *Diagnostics*, 14(3), 244. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14030244>
- Niemi, M. E. K., Daly, M. J., & Ganna, A. (2022). The human genetic epidemiology of COVID-19. *Nature Reviews Genetics*, 23(9), 533–546. <https://www.nature.com/articles/s41576-022-00478-5>
- Soriano, J. B., Murthy, S., Marshall, J. C., Relan, P., & Diaz, J. V. (2022). A clinical case definition of post-COVID-19 condition. *The Lancet Infectious Diseases*, 22(4), e102–e107. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00703-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00703-9)
- Noureddine, R., Baba, H., Aqillouch, S., Abounouh, K., Laazaazia, O., Elmessaoudi-Idrissi, M., Bahmani, F. Z., Tanouti, I. A., Ouladlahsen, A., Sarih, M., Dehbi, H., & Ezzikouri, S. (2024). The Interleukin-6 gene variants may protect against SARS-CoV-2 infection and the severity of

COVID-19: A case-control study in a Moroccan population. *BMC Medical Genomics*, 17(1), 139. <https://doi.org/10.1186/s12920-024-01911-w>

Oliva Marín, J. E. (2020). SARS-CoV-2: origen, estructura, replicación y patogénesis. *Alerta*, 3(2), 79–86. <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9619>

Omagano Itenge, T. (2021). Aplicación de la técnica de PCR para detectar el polimorfismo del gen KRTAP1.1 en tres razas de ovejas: una revisión. *IntechOpen*. DOI: 10.5772/intechopen.96941

Pacheco-Soto, B. T., Porchia, L. M., Lara-Vazquez, W. C., Torres-Rasgado, E., Perez-Fuentes, R., & Gonzalez-Mejia, M. E. (2020). The association between interleukin-6 promoter polymorphisms and rheumatoid arthritis by ethnicity: A meta-analysis of 33 studies. *Reumatología Clínica*, 17(8), 447-455. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.03.004>

Paíro-Castineira, E., Clohisey, S., Klaric, L., et al. (2021). Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. *Nature*, 591(7848), 92–98. <https://www.nature.com/articles/s41586-020-03065-y>

Phetsouphanh, C., Darley, D. R., Wilson, D. B., Howe, A., Munier, C. M. L., Patel, S. K., ... & Kelleher, A. D. (2022). Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nature Immunology*, 23(2), 210–216. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01113-x>

Ponce-Gallegos, M., Partida-Zavala, N., Castro-Castaneda, C., Navarro-Arregui, D., Garcia-Hernandez, D., García-Loza, B., Alvarado-Castillo, B., & Navarro-Partida, J. (2022). El polimorfismo de un solo nucleótido rs1800795 en el gen IL6 no está asociado con el glaucoma primario de ángulo abierto en la población mexicana. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 97(7), 363-369. <https://doi.org/10.1016/j.ofal.2021.11.003>

Powell-Wiley, T. M., Baumer, Y., Osei Baah, F., et al. (2022). Social determinants of cardiovascular disease. *Circulation Research*, 130(5), 782–799. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319811>

Quintana, S., (2023). “Estudio del valor de Ct y el polimorfismo D/I del gen ECA1 en la respuesta al SARS-CoV-2.” (“Estudio del valor de Ct y el polimorfismo D/I del gen ECA1 en la ...”) *Bioquímica y Patología Clínica*, 87(1), 35-39. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=65174086004>

Rodrigues, F. B. B., da Silva, R., dos Santos, E. F., de Brito, M. T. F. M., da Silva, A. L. S., Leite, M. M., et al. (2023). Association of polymorphisms of IL-6 pathway genes (IL6, IL6R and IL6ST) with COVID-19 severity in an Amazonian population. *Viruses*, 15(5), 1197. <https://doi.org/10.3390/v15051197>

Rose-John, S. (2021). Interleukin-6 family cytokines. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 13(2), a028415. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028415>

Saavedra Ramírez, Publio Giovanni, Vásquez Duque, Gloria María, & González Naranjo, Luis Alonso. (2011). Interleucina-6: ¿amiga o enemiga? Bases para comprender su utilidad como objetivo terapéutico. *Iatreia*, 24 (2), 157-166. Recuperado el 28 de enero de 2026 de http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932011000200005&lng=en&tlng=es.

Sadiq, S., Anwar, M. Z., Shafique, H., Manzoor, S. M., Shoaib, S., Hamid, R., Hashmi, S. N., Ashraf, N. M., Afsar, T., Bhat, M. A., & Razak, S. (2024). Determination of IL-6 Gene Promoter Polymorphism in Patients with Hepatitis C and Its Impact on RNA Secondary Structure. *Medicina*, 60(3), 368. <https://doi.org/10.3390/medicina60030368>

Schultheiß, C., Willscher, E., Paschold, L., Gottschick, C., Klee, B., Henkes, S. S., ... & Skokowa, J. (2021). The IL-1 β , IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. *Cell Reports Medicine*, 2(10), 100378. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100378>

SNP Genotyping with Real-Time PCR | Thermo Fisher Scientific - US. (s.f.-b). <https://www.thermofisher.com/ec/en/home/life-science/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-applications/genetic-variation-analysis-using-real-time/snp-genotyping-with-real-time-pcr.html>

Su, Y., et al. (2025). Persistent immune activation in long COVID. *Nature Immunology*. <https://www.nature.com/articles/s41590-025-02353-x>

Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2022). Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Virology Journal*, 19, 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12985-022-01814-1>

Tay, M. Z., Poh, C. M., Rénia, L., MacAry, P. A., & Ng, L. F. P. (2020). The trinity of COVID-19: Immunity, inflammation, and intervention. *Nature Reviews Immunology*, 20(6), 363–374. <https://www.nature.com/articles/s41577-020-0311-8>

Thermo Fisher Scientific. (2010). TaqMan® Genotyping Master Mix protocol. <https://documents.thermofisher.com/>

Thermo Scientific. (2024). GeneJET Genomic DNA Purification Kit: User guide. Thermo Fisher Scientific. <https://manuals.plus/m/d24eff7200d3e919cab888e7bfb91bd35dece2af453bb2eeab50f6268a11a457.pdf>

- Toshio Hirano. (2021). IL-6 en inflamación, autoinmunidad y cáncer. *Inmunología Internacional*, 33(3), 127–148. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxaa078>
- Turner, S., Khan, M. A., Putrino, D., Woodcock, A., Kell, D. B., & Pretorius, E. (2023). Long COVID: pathophysiological factors and abnormalities of coagulation. *Trends In Endocrinology And Metabolism*, 34(6), 321-344. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2023.03.002>
- Universidad Politécnica Salesiana. (2025). Reglamento del Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH-UPS). <https://www.ups.edu.ec/>
- Vásquez, P., Acosta, R., & Molina, D. (2022). COVID-19 in Ecuador: Clinical and genomic perspectives. *Frontiers in Medicine*, 9, 920412. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.920412/full>
- World Health Organization: WHO. (2025, 26 febrero). Post COVID-19 condition (long COVID). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/post-covid-19-condition-\(long-covid\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/post-covid-19-condition-(long-covid))
- Yip, J. Q., Oo, A., Ng, Y. L., et al. (2024). The role of inflammatory gene polymorphisms in severe COVID-19. *Virology Journal*, 21(1), 1–12. <https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-024-02597-3>
- Zhang, Q., Bastard, P., Liu, Z., et al. (2020). Inborn errors of type I interferon immunity in severe COVID-19. *Science*, 370(6515), eabd4570. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abd4570>
- Zhang, Z., Wang, P., Lei, T., Guo, J., Jiang, Y., Li, Y., Zheng, J., Wang, S., Xu, H., Jian, G., Zhang, Q., & Qing, Y. (2025). The role and impact of the IL-6 mediated JAK2-STAT1/3 signaling pathway in the pathogenesis of gout. *Frontiers In Pharmacology*, 16, 1480844. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1480844>

Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., et al. (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 727–733.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001017>

Anexos

Anexo A. Distribución de genotipos del polimorfismo IL-6 rs1800795 según grupo clínico.

Tabla cruzada GENOTIPO RS1800795*GRUPO CLINICO

			GRUPO CLINICO		Total
			CC (CONTROL)	HG (HOPITALIZADOS)	
GENOTIPO RS1800795	GG	Recuento	17	21	38
		Recuento esperado	19,0	19,0	38,0
		% dentro de GRUPO CLINICO	56,7%	70,0%	63,3%
	CG	Recuento	11	9	20
		Recuento esperado	10,0	10,0	20,0
		% dentro de GRUPO CLINICO	36,7%	30,0%	33,3%
	CC	Recuento	1	0	1
		Recuento esperado	,5	,5	1,0
		% dentro de GRUPO CLINICO	3,3%	0,0%	1,7%
Total	Recuento	30	30	60	
	Recuento esperado	30,0	30,0	60,0	
	% dentro de GRUPO CLINICO	100,0%	100,0%	100,0%	

Nota. Resultados obtenidos mediante análisis estadístico en IBM SPSS Statistics, por las autoras (2026).

Anexo B. Validación del tamaño muestral y casos incluidos en el análisis genético.

→ Tablas cruzadas

[ConjuntoDatos0]

Resumen de procesamiento de casos

	Casos					
	Válido		Perdido		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
GENOTIPO RS1800795 * GRUPO CLINICO	60	100,0%	0	0,0%	60	100,0%

Nota. Resultados obtenidos mediante análisis estadístico en IBM SPSS Statistics, por las autoras (2026).

Anexo C. Evaluación estadística de la asociación entre el polimorfismo IL-6 rs1800795 y la hospitalización por COVID-19.

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,621 ^a	3	,454
Razón de verosimilitud	3,395	3	,335
Asociación lineal por lineal	1,940	1	,164
N de casos válidos	60		

a. 4 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,50.

Nota. Resultados obtenidos mediante análisis estadístico en IBM SPSS Statistics, por las autoras (2026).

Anexo D. Estadísticos descriptivos del grupo control (COVID-19 persistente sin hospitalización).

N	Válido	Perdidos			
	30	0			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	GG	17	56,7	56,7	56,7
	CG	11	36,7	36,7	93,3
	CC	1	3,3	3,3	96,7
	9,00	1	3,3	3,3	100,0
	Total	30	100,0	100,0	

Nota. Resultados obtenidos mediante análisis estadístico en IBM SPSS Statistics, por las autoras (2026).

Anexo E. Estadísticos descriptivos del grupo Caso (COVID-19 persistente con hospitalización).

GRUPO CLINICO = HG (HOPITALIZADOS)

Estadísticos^a

GENOTIPO RS1800795

N	Válido	30
	Perdidos	0

a. GRUPO CLINICO =
HG (HOPITALIZADOS)

GENOTIPO RS1800795^a

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	GG	21	70,0	70,0	70,0
	CG	9	30,0	30,0	100,0
Total		30	100,0	100,0	

a. GRUPO CLINICO = HG (HOPITALIZADOS)

Nota. Resultados obtenidos mediante análisis estadístico en IBM SPSS Statistics, por las autoras (2026).

Anexo F. Toma de muestras de sangre a 60 pacientes, 30 controles y 30 casos.



Nota. Autoras (2026).

Anexo G. Preparación de muestras para electroforesis en gel.



Nota. Autoras (2026).

Anexo H. Preparación de muestras de qPCR.



Nota. Autoras (2026).

Anexo I. Autoras junto al Dr. Edgar Gualoto, encargado del área de laboratorio clínico.

