

Características clínicas y expresión génica de citocinas en pacientes con síndrome post-COVID-19

Aportación original
Vol. 63
Núm. 1

Clinical characteristics and cytokine gene expression
in patients with post-COVID-19 syndrome

María Magdalena Valencia-Gutiérrez^{1a}, Modesto Gómez-López^{2b}, Nadia Mabel Pérez-Vielma^{3c}, Paulina Lázaro-Aguilar^{3d}, Víctor Ricardo Aguilera-Sosa^{3e}

Resumen

Introducción: el síndrome post-COVID-19 ocurre 3 meses después de la infección por COVID-19 y tiene una duración mínima de 2 meses. Hay poca información sobre los genes que se encuentran asociados a la desregulación del sistema inmune.

Objetivo: evaluar la expresión génica y su relación con el síndrome post-COVID-19.

Materiales y métodos: estudio transversal, retrolectivo y analítico que incluyó 56 pacientes con síndrome post-COVID-19. Se registraron las características clínicas y se analizaron los genes serotonina *IL-4*, *IL-1β*, *SOCS3*, *ILF13*, e *IFNL4* con técnicas de TRIZOL® Reagent y técnica PCR-RT.

Resultados: la prevalencia de síndrome post-COVID-19 fue 82.1%, sin diferencias en relación con la severidad de los síntomas o comorbilidades. Las características clínicas relacionadas con la presencia del síndrome fueron: sexo mujer, con una razón de momios (RM) de 4.25 (intervalo de confianza [IC 95%] 1.02-17.69) y el consumo de fármacos con RM 8.25 (IC 95% 0.97-70.50). Los factores protectores para fatiga fueron la expresión de serotonina, con una RM 0.238 (0.060-0.949); para problemas en la concentración, la *SOCS3* con una RM de 0.188 (0.037-0.946), y para alteraciones en la memoria, el *IFNL4* con una RM de 0.094 (0.015-0.586).

Conclusiones: los factores asociados a síndrome post-COVID-19 fueron sexo femenino, consumo de fármacos y desregulación génica de serotonina, *IFNL4* y *SOCS3*.

Abstract

Background: Post-COVID-19 syndrome occurs 3 months after COVID-19 infection and lasts at least 2 months. There is insufficient information on the genes associated with immune system dysregulation.

Objective: To evaluate gene expression and its relationship with post-COVID-19 syndrome.

Material and methods: Cross-sectional, retrolective and analytical study which included 56 patients with post-COVID-19 syndrome. Clinical characteristics were recorded and serotonin *IL-4*, *IL-1β*, *SOCS3*, *ILF13*, and *IFNL4* genes were analyzed with TRIzol® Reagent and PCR-RT techniques.

Results: The prevalence of post-COVID-19 syndrome was 82.1%, with no differences in relation to the severity of symptoms or comorbidities. The clinical characteristics related to the presence of the syndrome were female sex with an odds ratio (OR) of 4.25 (95% confidence interval [95% CI] 1.02-17.69), and drug consumption with an OR of 8.25 (95% CI 0.97-70.50). Protective factors for fatigue were serotonin expression with an OR of 0.238 (95% CI 0.060-0.949); for concentration problems, *SOCS3* with an OR of 0.188 (95% CI 0.037-0.946), and for memory impairment the *IFNL4* with an OR of 0.094 (95% CI 0.015-0.586).

Conclusions: The associated factors with post-COVID-19 syndrome were female sex, drug use, and gene dysregulation of serotonin, *IFNL4* and *SOCS3*.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Michoacán, Hospital General de Zona No. 83, Servicio de Urgencias. Morelia, Michoacán, México

²Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Medicina, Área de Posgrado Biología Molecular del Proceso Inflamatorio. Ciudad de México, México

³Instituto Politécnico Nacional, Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud-Unidad Santo Tomás, Área de Posgrado. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0001-6894-8402^a, 0000-0003-0355-9195^b, 0000-0001-9691-9035^c, 0009-0007-6715-8303^d, 0000-0002-0636-5567^e

Palabras clave

Proteína SOCS3
Serotonina
Interleucina-1beta
Interleucina-13
Síndrome Post Agudo de COVID-19

Keywords

SOCS3 Protein
Serotonin
Interleukin-1beta
Interleukin-13
Post-Acute COVID-19 Syndrome

Fecha de recibido: 03/06/2024

Fecha de aceptado: 31/10/2024

Comunicación con:

Víctor Ricardo Aguilera Sosa

✉ vicpsic@gmail.com

☎ 554 144 2744

Cómo citar este artículo: Valencia-Gutiérrez MM, Gómez-López M, Pérez-Vielma NM, et al. Características clínicas y expresión génica de citocinas en pacientes con síndrome post-COVID-19. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2025;63(1):e6275. doi: 10.5281/zenodo.14200098

Introducción

El COVID-19 es una infección viral que hasta diciembre de 2023 ha causado 772,838,345 casos y 6,988,679 muertes.¹ El síndrome post-COVID-19 o *long-COVID-19* de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) se define como una afección posterior al COVID-19 y se presenta en personas con antecedentes de infección probable o confirmada por SARS-CoV-2, normalmente 3 meses después de la aparición de COVID-19, con síntomas que duran al menos 2 meses y no pueden explicarse por un diagnóstico alternativo. Los síntomas pueden ser de nueva aparición, tras la recuperación inicial de un episodio agudo de COVID-19 o persistir desde la enfermedad inicial. Por otro lado, los síntomas también pueden fluctuar con el tiempo.² Se trata del resultado del daño multiorgánico originado por la respuesta inflamatoria persistente o crónica secundaria a la infección viral, así como a la desregulación del sistema inmune.³

Se ha reportado una prevalencia de síndrome post-COVID-19 de 10 a 80% en la población afectada. Múltiples estudios han reportado que los síntomas pueden verse modificados por comorbilidades asociadas, severidad de la infección por COVID-19 y edad (de 35 a 49 años).⁴ Este es más frecuente en mujeres, así como en pacientes con patologías psiquiátricas.⁵ Las manifestaciones más reportadas son debilidad (41%), malestar general (33%), fatiga (31-58%),⁶ cefalea (18-44%), alteraciones en la concentración/niebla mental (26-36%), disnea (25-32%), caída de cabello (25%), mialgias (25-48%), artralgias (20-48%), dolor en el pecho (15%), disgeusia (7%), alteraciones del olfato (14%), diarrea crónica (6%) e insomnio (47%).⁷

Perfil inflamatorio asociado a síndrome post-COVID-19

La respuesta inmunológica está estrechamente relacionada con la expresión génica y proteica de interleucinas de forma crónica en los pacientes con síndrome post-COVID-19 y tiene con mayor frecuencia elevación de los niveles séricos de IL-1 β (interleucina-1 β), IL-6 (interleucina-6) y TNF (factor de necrosis tumoral) en los siguientes 24 meses posteriores a la infección en el 60% de los pacientes afectados. Mientras que en los pacientes que fueron vacunados las interleucinas persistieron por 1-9 meses.⁸ En el sentido opuesto la IL-18 (interleucina-18), el MCP-1/CCCL-2 (factor derivado de monocito/macrófago) y el TNF-RII presentaron una regulación negativa.⁹

De manera específica se han evaluado niveles séricos y la expresión génica de la familia SOCS (proteínas supresoras de la señalización de citocinas) para otras infecciones virales. El SOCS3 activa la vía STAT3 (transductor de seña-

les y activador de la transcripción 3) ante una infección viral; al mismo tiempo, el SOCS3 mantiene una regulación negativa de la activación a través de la activación del STAT-1 y STAT-3. Las respuestas del STAT-1 son similares a IFN γ y las respuestas del STAT-3 similares a IL-6/IL-10.¹⁰ El STAT-3 también puede suprimir la respuesta del interferón como antiviral e inducir una respuesta inmune adaptativa antiviral, al influir en las funciones mediadas por células Th17, Th1 y T reguladoras (Treg) relacionadas con la polarización de los macrófagos M2 durante el desarrollo de la fibrosis pulmonar y la trombosis.¹¹

Los interferones (INF) por otro lado, pertenecen a 3 subfamilias principales: IFN-I (IFN- α e IFN- β), IFN-II (IFN- γ) e IFN-III (IFN- λ 1-4). Estas subfamilias al ser reguladas de forma positiva de IFN-II en los pacientes con COVID-19 grave se asocian con un aumento de la PAN-apoptosis y la muerte celular. Por el contrario, las funciones del IFN-I y del IFN-III durante la infección por SARS-CoV-2 se encuentran entre los antivirales más potentes y comparten una cascada de señalización. El IFN-I y el IFN-III inducen la transcripción de diferentes genes estimulados por IFN. El IFN-III puede inducir un estado antiviral y al mismo tiempo limitar el daño tisular provocado por la inflamación.¹²

El estudio de la expresión génica marca la pauta para entender las alteraciones moleculares desde su origen en la carga genética de cada individuo, lo que dará origen a una desregulación del sistema inmunológico y llevará a la persistencia de un estado inflamatorio crónico que se manifiesta en alteraciones clínicas en los pacientes. La evaluación de la expresión de SOCS3, INF4 e ILF13 permite hacer una valoración de las moléculas reguladoras de la respuesta ante las infecciones virales en los individuos. Por otro lado, el estudio de IL4 e IL-1 β nos muestra el estado inflamatorio persistente activo en los pacientes con síndrome post-COVID-19 y con ello permite explicar a detalle los síntomas presentes que dan origen a esta patología. Finalmente está la expresión génica de serotonina, una molécula multifuncional, la cual al expresarse generará cambios en el sistema nervioso que se traducen en alteraciones del comportamiento de los pacientes y al mismo tiempo genera una regulación positiva de la respuesta inflamatoria. De acuerdo con lo mencionado previamente, surge la necesidad de evaluar la expresión génica y su relación con las características en pacientes con síndrome post-COVID-19.

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal, analítico, retrolectivo. Se reportan los resultados de acuerdo con las guías STROBE. Se incluyeron pacientes hombres y mujeres de 18 a 60 años, con el antecedente de infección por COVID-19 con prueba

diagnóstica positiva. Se excluyeron los pacientes que no aceptaron participar, los que no se tomaron las pruebas de sangre o los que no contestaron los cuestionarios.

Se publicaron convocatorias de participación en la Unidad Lázaro Cárdenas del Instituto Politécnico Nacional (IPN) y en el Hospital Rubén Leñero. Los interesados fueron atendidos en el Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud, Unidad Santo Tomás del IPN, en donde se les explicó el objetivo y los procedimientos a seguir. Posteriormente, aquellos que aceptaron, leyeron y firmaron el consentimiento informado. Los pacientes asistieron en una segunda sesión, se les aplicó un cuestionario sobre las variables clínicas y características de sus cuadros de COVID-19, así como de los síntomas o signos presentes posteriores a los cuadros de COVID-19; también se les tomó una muestra sanguínea.

De acuerdo con la OMS, se definió como *síndrome post-COVID-19* o *long COVID-19* la afección posterior a COVID-19, en personas con antecedentes de infección probable o confirmada por SARS-CoV-2, 3 meses después de la aparición de COVID-19 con síntomas que duraron al menos 2 meses y no podían explicarse por un diagnóstico alternativo.

El proceso de extracción de ARNm se hizo con la técnica de *TRIZOL® Reagent* con una mezcla de fenoles. Para la síntesis de ADNc se utilizó el *kit* de síntesis *SensiFAST cDNA Synthesis Kit/Bioline* según las instrucciones del fabricante con 4 µl de ARN total para cada muestra. La reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-RT) se determinó usando el *Taqman Master cyber green* y un termociclador *Techne Prime Pro-48 Real-Time qPCR*, con una mezcla de reacción tipo *TaqMan*, de la marca *SensiFAST Probe No-ROX kit/Bioline*. Las secuencias de oligos de los cebadores (sentido y antisentido) se diseñaron con el programa *Probe Finder*, versión 2.45 (<http://www.universalprobelibrary.com>). Los resultados se calcularon utilizando el $\Delta\Delta CT$ usando como referencia el gen constitutivo *18s* y la normalización de los datos se hizo mediante $2^{-\Delta\Delta CT}$.

El protocolo fue revisado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud Unidad Santo Tomás (CICS-UST) con número de registro: CONBIOÉTICA-09-CEI-019-20170731.

Análisis estadístico

El cálculo de tamaño de muestra se realizó con la fórmula de diferencia de proporciones en el programa *Open Epi* con los datos reportados por Carvalho-Schneider, *et al.*, en 2021 de síndrome post-COVID-19.¹² Se requirió de un tamaño de muestra de 56 pacientes en total para alcanzar

un intervalo de confianza del 95 (IC 95%), con una potencia del 80%.

En la fase descriptiva se presentaron las variables cualitativas como sexo, comorbilidades en frecuencias y porcentajes, y las variables cuantitativas por su distribución libre (edad, índice de masa corporal [IMC] y expresión génica) en medianas y rangos intercuantiles. En la fase bivariada se buscaron diferencias para las variables cuantitativas con la prueba *U* de Mann Whitney; para cualitativas (comorbilidades, características del cuadro clínico, expresión génica por percentiles) con la prueba chi cuadrada. El análisis multivariado se realizó con un modelo de regresión logística no ajustado y ajustado. Se utilizaron programas estadísticos *Prisma Graph Pad, Rev Man 5.4*, y *SPSS*, versión 23. Se consideró un valor de significación de $p < 0.05$ con un IC 95%.

Resultados

Se incluyeron 56 pacientes: 18 (32.1%) hombres y 38 (67.9%) mujeres; la mediana de edad fue 37.73 (24.25-49) años. El consumo de fármacos en los pacientes con síndrome post-COVID-19 fue mayor: 22 (47.8%), con una significación $p = 0.036$; en cuanto a sexo, hubo más mujeres: 38 (67.9%) con $p = 0.037$. En cuanto al IMC, las comorbilidades y practicar ejercicio físico, no se presentaron diferencias estadísticas (cuadro I).

Al analizar las características del cuadro clínico de COVID-19 referido por los pacientes, 49 (87.5%) presentaron de 1 a 2 cuadros; 22 (39.3%) recibieron más de 3 dosis de la vacuna de COVID-19, 43 (76.8%) presentaron cuadros leves y solo un paciente requirió ventilación mecánica; al compararlos no se presentaron diferencias significativas (cuadro II).

En la figura 1A se presenta la expresión génica de SOCS3, la cual se presentó menos en pacientes con síndrome post-COVID-19. Por otro lado, el *INFλ4* y el *ILF13* mostraron una mayor expresión en pacientes post-COVID-19 con una gran variabilidad entre los percentiles. Mientras que en la figura 1B se observa que la serotonina y el *IL-4* se expresan más en pacientes con síndrome post-COVID-19 y son similares en los percentiles 5 y 25; la *IL-1β* se expresa menos en pacientes con síndrome post-COVID-19 (figura 1).

Se empleó un modelo de regresión logística ajustado, en el que se encontró que el sexo femenino es un factor de riesgo para la presencia de síndrome post-COVID-19 con una razón de momios (RM) 4.25 (IC 95% 1.02-17.69). Otro factor de riesgo para la aparición de síndrome post-COVID-19 fue la ingesta de fármacos, con una RM de 8.25 (IC 95% 0.97-70.50). Entre los fármacos referidos se

Cuadro I Características basales de los pacientes con y sin síndrome post-COVID-19

Variables	Total N = 56	Con síndrome post- COVID-19 n = 46 (82.1%)	Sin síndrome post- COVID-19 n = 10 (17.9%)	p
Edad, años, mediana (RIC)	37.73 (24.25-49)	36.5 (24-49)	39.5 (25.5-53.5)	0.727*
Mujeres, n (%)	38 (67.9)	34 (73.9)	4 (40)	0.037†
IMC, kg/m ² , mediana (RIC)	26.63 (24.74-29.57)	26.63 (24.51-29.79)	26.99 (25.49-28.24)	0.727*
Saturación, %, mediana (RIC)	95 (95-96)	95 (95-96)	95 (94.5-96.25)	0.956*
Diabetes tipo 2	3 (5.4)	2 (4.3)	1 (10)	0.452†
HAS	3 (5.4)	3 (6.5)	0	NA
Tabaquismo	12 (21.4)	10 (21.7)	2 (20)	0.637†
Fármacos, n (%)	23 (41.1)	22 (47.8)	1 (10)	0.036†
Ejercicio > 150 min/s (%)	40 (71.4)	34 (73.9)	6 (60)	0.540†

IMC: índice de masa corporal; HAS: hipertensión arterial sistémica; RIC: rango intercuartil; min/s: minutos/semana

*Se usó prueba U de Mann Whitney

†Se empleó prueba chi cuadrada

Cuadro II Características del cuadro clínico en pacientes con y sin síndrome post-COVID-19

Variables	Total N = 56	Con síndrome post COVID-19 n = 46 (82.1%)	Sin síndrome post COVID- 19, n=10 (17.9%)	p
Infecciones por COVID-19, n (%)				
< 2	49 (87.5)	41 (89.1)	8 (80)	0.429*
> 3	7 (12.5)	5 (10.9)	2 (20)	
Dosis de la vacuna, n (%)				
< 2	22 (39.3)	18 (39.1)	4 (40)	0.613*
> 3	34 (60.7)	28 (60.9)	6 (60)	
Severidad, n (%)				
Leve	43 (76.8)	35 (76.1)	8 (80)	0.791*
Moderado/severo	13 (23.2)	11 (23.9)	2 (20)	

SOCS3: proteína supresora de la señalización por citocinas 3

*Se empleó prueba de chi cuadrada

p < 0.05

Figura 1 Expresión génica de ARNm en los pacientes con y sin síndrome post-COVID-19

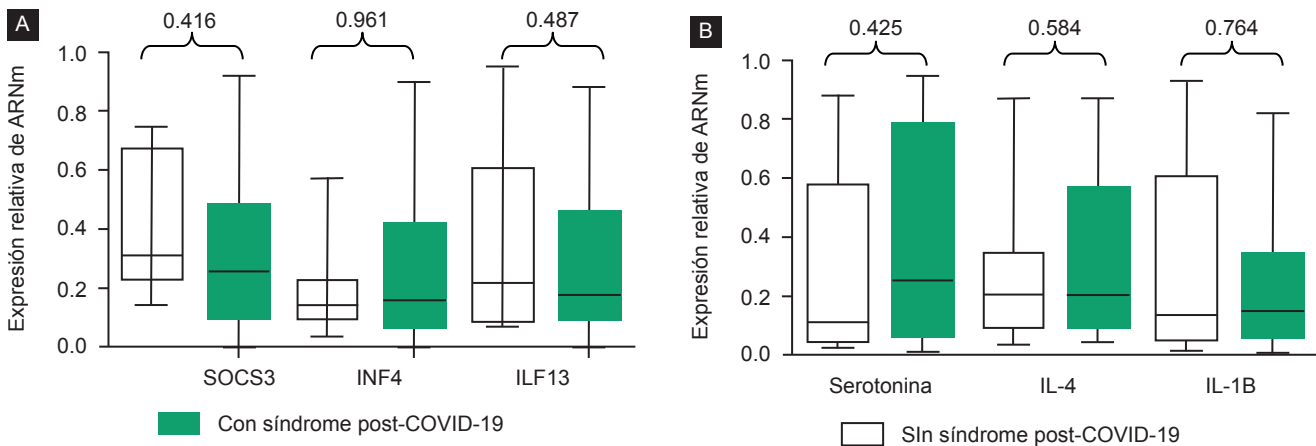


Figura A: se presenta la expresión génica de SOCS3, el interferón λ 4, interleucina 1β en los pacientes con y sin post-COVID-19. Figura B: valores se la expresión génica de ARNm de la serotonina, interleucina 4 e interleucina 1β en los pacientes con y sin post-COVID-19

encuentran suplementos con vitaminas, minerales, omega 3, 9 y factor de transferencia. La severidad del cuadro clínico de COVID-19 no mostró ser un factor de riesgo para la aparición de síndrome post-COVID-19 (figura 2).

Los síntomas que se presentaron en los pacientes con síndrome post-COVID-19 fueron problemas de concentración 27 (58.7%), alteraciones en la memoria 26 (56.5%), fatiga 30.24 (54.3%), disnea 24 (52.2%), mialgias 21 (45.7%), ansiedad 20 (43.25%), cefalea 18 (39.1%), odinofagia 18 (39.1%), otalgia 18 (39.1%) y tos 16 (34.8%).

Se usaron modelos de regresión logística múltiple ajustados para predecir los síntomas de acuerdo con las modificaciones en la expresión génica y entre los resultados se encontró que la expresión de serotonina 25-75 percentil reduce el riesgo de fatiga en 76.2%; la expresión del gen SOCS3 > el percentil 75 reduce el riesgo de problemas de concentración en 81.2% y la expresión de INFλ4 > percentil 75 reduce el riesgo en 83% de alteraciones de la memoria (cuadro III).

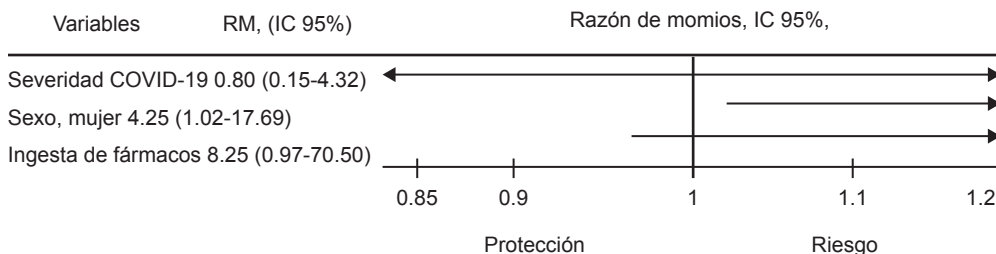
Discusión

En la búsqueda de respuestas a una patología compleja como el síndrome post-COVID-19 es necesario abordar de forma integral los hallazgos a nivel molecular (desde la genómica hasta la proteómica) para explicar su expresión clínica en el paciente. La prevalencia de síndrome post-COVID-19 encontrada en este estudio fue de 82.1% en el

primer año después de la infección por COVID-19. En contraste Wong *et al.*, encontraron en China una prevalencia < 62.4% en pacientes con cuadros de COVID-19 moderado;¹³ en África se han reportado prevalencias que van de 2% en Ghana hasta 86% en Egipto.¹⁴ En contraste, en Francia la prevalencia reportada fue del 30% y se modificó a 20% a los 24 meses de la infección por COVID-19.¹⁵ En Italia la prevalencia de síndrome post-COVID-19 en los pacientes hospitalizados fue de 87.4%.¹⁶ Estas diferencias en la prevalencia se asociaron con la gravedad del cuadro clínico, la vacunación, el método diagnóstico y el seguimiento en el tiempo de los pacientes.

Los factores predictores en este estudio fueron sexo femenino con una RM de 4.25 (IC 95% 1.02-17.69) y el tratamiento farmacológico con una RM de 8.25 (IC 95% 0.97-70.50). Investigadores como Wong *et al.* reportaron como predictores en 2023 el sexo femenino con una RM de 1.49, (IC 95% 1.13-1.95) y el uso de tratamiento médico para enfermedades crónicas con una RM de 4.38 (IC 95% 1.66-11.53).¹³ En México se realizó un estudio sobre la asociación del síndrome post-COVID-19 con la presencia de encefalomiélitis y fatiga crónica y también encontraron como factor predictor el sexo femenino con una RM de 1.95 (IC 95% 0.94-4.06), con una $p = 0.07$.¹⁷ Estos resultados podrían asociarse a que las cifras de mortalidad fueron menores en mujeres de acuerdo con lo reportado a nivel mundial, lo cual está asociado a una menor respuesta inflamatoria sistémica en este grupo de la población. Un estudio de Abdelhafiz *et al.* llevado a cabo en 2022 en Egipto encontró que el consumo de antibióticos, esteroides o antivirales, así como

Figura 2 Expresión génica de ARNm en los pacientes con y sin síndrome post-COVID-19



RM: razón de momios, IC 95%: intervalo de confianza del 95%

Cuadro III Regresión logística múltiple del modelo ajustado para predecir los síntomas más frecuentes en pacientes con síndrome post-COVID-19

Modelos ajustados por síntoma	Expresión génica	R2	RM (IC 95%)	p
Fatiga	Serotonina (25-75)	24.8	0.238 (0.060-0.949)	0.042
Problemas de concentración	SOCS3 > 75	18.7	0.188 (0.037-0.946)	0.043
Alteraciones de la memoria	Interferón λ4 (> 75)	17	0.094 (0.015-0.586)	0.011

Los tres modelos son ajustados de acuerdo con sexo, uso de medicamentos y expresión de los genes serotonina, SOCS3, interferón λ 4

la gravedad del cuadro clínico de COVID-19 fueron los predictores más importantes para la presencia de síndrome post-COVID-19, a diferencia de nuestro estudio en el que se encontró que la ingesta de suplementos alimenticios y fármacos para patologías crónicas como hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo 2 fueron un predictor de mayor peso.¹⁸ Es importante mencionar que la mayoría de nuestros pacientes presentaron cuadros de COVID-19 moderados durante la infección aguda y esto podría ser la causa de que la gravedad del cuadro clínico no sea un factor predictor en el reporte de resultados.

Los síntomas que se presentaron en los pacientes con síndrome post-COVID-19 fueron problemas de concentración en 27 (58.7%), alteraciones en la memoria en 26 (56.5%), fatiga 30.24 (54.3%), disnea en 24 (52.2%), mialgias en 21 (45.7%), ansiedad en 20 (43.25%), cefalea en 18 (39.1%), odinofagia en 18 (39.1%), otalgia también en 18 (39.1%) y tos en 16 (34.8%). De acuerdo con lo reportado por Wong *et al.* en 2023, los síntomas más frecuentes fueron fatiga (33.7%), tos (31.9%), odinofagia (31.0%), dificultad para concentrarse (30.5%) y ansiedad (30.2%).¹³ Los síntomas reportados por Chen *et al.* fueron fatiga, problemas de memoria, disnea y problemas de sueño.¹⁹ En otro estudio Davis *et al.* reportaron que los síntomas más frecuentes fueron fatiga en 80%, malestar posterior a esfuerzo en 73.3%, disfunción cognitiva en 58.4%, síntomas sensoriomotores en 55.7%, cefaleas en 53.6% y problemas de memoria en 51%.²⁰

Al analizar los resultados del modelo de regresión lineal múltiple, se encontró que los niveles de serotonina por arriba del percentil 75 son un factor protector para la aparición de fatiga y uno de los síntomas característicos del síndrome post-COVID-19; sin embargo, al evaluar los niveles y compararlos entre los pacientes con y sin síndrome post-COVID-19 se observó una mayor expresión de la serotonina en los casos positivos. Esto es contrario a lo reportado en 2023 en un estudio similar de Wong AC *et al.*, en el que se encontró una reducción de los niveles de serotonina posterior a la infección viral por COVID-19.²¹ Como resultado de este estudio, otros investigadores comenzaron a suplementar a los pacientes con SIRS y encontraron que su uso disminuye la prevalencia del síndrome post-COVID-19 y los síntomas psiquiátricos de 76.2 a 81.4%.²² Es importante mencionar que la serotonina actúa en múltiples receptores en el sistema nervioso central, el tracto gastrointestinal, piel y tejidos por mencionar algunos, con diferentes funciones. Todo esto modifica los niveles séricos, así como su expresión génica y esta podría ser la razón de las variaciones en la expresión génica. Otra causa de estas variaciones podría ser el tiempo transcurrido entre la infección aguda y el diagnóstico de síndrome post-COVID-19.

En el estudio encontramos una tendencia a presentar

una mayor expresión génica de IL-4 en pacientes con síndrome post-COVID-19, comportamiento que se ha descrito en otras infecciones virales.²³ Este estudio sería el primero en asociar estas modificaciones en su expresión génica en pacientes con síndrome post-COVID-19.

Otra molécula que en el presente estudio mostró una tendencia hacia la disminución en su expresión en pacientes con síndrome post-COVID-19 fue IL-1 β . En el estudio de Schultheiß *et al.*, en 2022 donde se midió la proteína y la expresión génica se encontró una elevación de IL-1 β durante la infección aguda y en el síndrome post-COVID-19. Esto es diferente a nuestros hallazgos probablemente porque ellos incluyeron pacientes con cuadros más severos de COVID-19, lo que se traduce en una respuesta inflamatoria sistémica mayor.⁸

En nuestros resultados se encontró una menor expresión génica en la ILF13 en pacientes con síndrome post-COVID-19, contrario a lo que encontraron Al-Ajrash *et al.*, que además identificaron un polimorfismo en el IL13 relacionado con una elevación de IL13, el cual está directamente relacionado con la gravedad del cuadro de COVID-19.²⁴ Por otro lado, Donlan *et al.* encontraron en el 2021 una correlación entre la severidad del cuadro de COVID-19 y la elevación de IL-13. Es importante mencionar que en este estudio no se analizó la presencia de mutaciones en el ILF13 y los cuadros de COVID-19 fueron moderados, lo cual podría explicar la diferencia en los resultados.²⁵

En el modelo de regresión lineal encontramos que un aumento en la expresión del gen *INFL4* > percentil 75 es un factor protector en la aparición de las alteraciones en la memoria en pacientes con síndrome post-COVID-19, Donlan *et al.* estudiaron esta molécula en pacientes con COVID-19 severo y encontraron una disminución en los niveles séricos de IFN-III (IFN- λ 1-4).²⁵ Al recordar que la función del *INFL4* es regular la respuesta inmunológica del huésped ante una infección viral, podríamos mencionar que un aumento en su expresión se traduce en una mejoría clínica del paciente y con ello en una disminución en las alteraciones de la memoria.²⁶

No se encontraron reportes sobre la expresión génica o los niveles séricos de *SOCS3* en pacientes con síndrome post-COVID-19 contrastables con el presente estudio. Sin embargo, es importante enfatizar que la familia de proteínas *SOCS* tiene un papel fundamental en la regulación de la señalización en la vía JAK-STAT y el IFN en la respuesta inmunológica asociada a infecciones virales.²⁷ Se encontró solo un estudio de la expresión del *SOCS3* donde su desregulación se asoció con una infección grave por COVID-19.²⁸ En un estudio de Liu *et al.*, del 2023 se mostró que después de la vacunación se normaliza la presencia de las células

Treg y se presenta un equilibrio en Th1/Th2.²⁹ Estas moléculas son directamente influidas por el SOCS3, lo que podría explicar por qué un aumento del SOCS3 en pacientes con síndrome post-COVID-19 es un factor protector para los problemas de concentración y su valor es mayor en los pacientes sin síndrome post-COVID-19.

Conclusiones

La prevalencia de síndrome post-COVID-19 está relacionada con el método de detección. Se requiere del uso de más técnicas de diagnóstico y criterios claros unificados. Entre los factores asociados se encuentra el sexo femenino y el tratamiento médico-farmacológico relacionado con suplementos alimenticios. Los síntomas más frecuentes fueron problemas de concentración, alteraciones de la memoria, fatiga, disnea, mialgias y ansiedad. En relación con la expresión génica se encontró una tendencia a la disminución en la expresión de INF λ 4 y SOCS3, reguladores del sistema inmune ante las infecciones virales. Al analizar los síntomas más frecuentes, se identificó que un incremento en la expresión de serotonina es un factor protector para fatiga; un incremento en la expresión de SOCS3 es un factor protector para los problemas en la concentración, y una mayor expresión en INF λ 4 es un factor protector en las alteraciones de la memoria. Es importante recordar que

aún se presentan infecciones por COVID-19 en la población mexicana y mundial, por lo que es importante considerar el diagnóstico del síndrome post-COVID-19; además, es de vital importancia fomentar una prescripción razonada de medicamentos, mejorar la detección de enfermedades mentales, fomentar un estilo de vida con una alimentación saludable con una dieta rica en frutas y vegetales, acompañado de actividad física regular (al menos 150 minutos de ejercicio a la semana), como se ha señalado en la literatura de todo el mundo para mejorar la función del sistema inmunológico y disminuir el estado inflamatorio crónico asociado a las patologías cardiometabólicas.

Agradecimientos

Agradecemos a los participantes de esta investigación, a la Secretaría de Investigación y Posgrado del Instituto Politécnico Nacional por el financiamiento del Proyecto SIP, al maestro Gerardo Leija Alva, y al doctor Rodolfo Rivas Ruiz por su apoyo durante el análisis y la elaboración del presente artículo.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

1. World Health Organization. WHO COVID-19 Dashboard. Geneva, Switzerland: WHO; 2024. Disponible en: <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?n=>
2. World Health Organization. Post-COVID-19 Conditions Geneva, Switzerland: WHO; 2024. Disponible en: <https://www.who.int/teams/health-care-readiness/post-covid-19-condition#:~:text=Common%20symptoms%20include%20fatigue%2C%20shortness,persist%20from%20the%20initial%20illness>
3. Najafi MB, Javanmard SH. Post-COVID-19 Syndrome Mechanisms, Prevention and Management. *Int J Prev Med.* 2023 May 24;14:59. doi: 10.4103/ijpvm.ijpvm_508_21
4. Office for National Statistics. Prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications. UK Office for National Statistics; 16 December 2020. Disponible en: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/healthandlifeexpectancies/datasets/prevalenceoflongCOVIDsymptomsandCOVID19complications>
5. Nalbandian A, Desai AD, Wan EY. Post-COVID-19 Condition. *Annu Rev Med.* 2023;74:55-64. doi: 10.1146/annurev-med-043021-030635.
6. Cellai M, O'Keefe JB. Characterization of Prolonged COVID-19 Symptoms in an Outpatient Telemedicine Clinic. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(10):ofaa420. doi: 10.1093/ofid/ofaa420
7. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, et al. Symptoms, complications and management of long COVID: A review. *J R Soc Med.* 2021;114:428-42.
8. Schultheiß C, Willscher E, Paschold L, et al. The IL-1 β , IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. *Cell Rep Med.* 2022;3(6):100663. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100663
9. Croker BA, Kiu H, Nicholson SE. SOCS regulation of the JAK/STAT signalling pathway. *Semin Cell Dev Biol.* 2008 Aug;19(4):414-22. doi: 10.1016/j.semcdb.2008.07.010
10. Jafarzadeh A, Nemati M, Jafarzadeh S. Contribution of STAT3 to the pathogenesis of COVID-19. *Microb Pathog.* 2021;154:104836. doi: 10.1016/j.micpath.2021.104836
11. Sposito B, Broggi A, Pandolfi L, et al. Severity of SARS-CoV-2 infection as a function of the interferon landscape across the respiratory tract of COVID-19 patients. *bioRxiv [preprint].* 2021 Mar 30:2021.03.30.437173. doi: 10.1101/2021.03.30.437173. Update in: *Cell.* 2021 Sep 16;184(19):4953-4968.e16
12. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(2):258-263. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.052
13. Wong MC, Huang J, Wong YY, et al. Epidemiology, Symptomatology, and Risk Factors for Long COVID Symptoms: Population-Based, Multicenter Study. *JMIR Public Health Surveill.* 2023;9:e42315. doi: 10.2196/42315
14. Müller SA, Isaaka L, Mumm R, et al. Prevalence and risk factors for long COVID and post-COVID-19 condition in Africa: a

- systematic review. *Lancet Glob Health*. 2023;11(11):e1713-24. doi: 10.1016/S2214-109X(23)00384-4
15. Coste J, Tebeka S, Decio V, et al. Prevalence of post-COVID-19 condition in the French general population after the first epidemic waves. *Infect Dis Now*. 2023;53(1):104631. doi: 10.1016/j.idnow.2022.10.003
 16. Carfi A, Bernabei R, Landi F, et al. COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *J Am Med Assoc*. 2020;324:603-5.
 17. González-Hermosillo JA, Martínez-López JP, Carrillo-Lampón SA, et al. Post-Acute COVID-19 Symptoms, a Potential Link with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A 6-Month Survey in a Mexican Cohort. *Brain Sci*. 2021;11(6):760. doi: 10.3390/brainsci11060760
 18. Abdelhafiz AS, Ali A, Maaly AM, et al. Predictors of post-COVID symptoms in Egyptian patients: Drugs used in COVID-19 treatment are incriminated. *PLoS One*. 2022;17(3):e0266175. doi: 10.1371/journal.pone.0266175
 19. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, et al. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis*. 2022;226(9):1593-607. doi: 10.1093/infdis/jjac13635
 20. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021;38:101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019
 21. Wong AC, Devason AS, Umana IC, et al. Serotonin reduction in post-acute sequelae of viral infection. *Cell*. 2023;186(22):4851-67.e20. doi: 10.1016/j.cell.2023.09.013
 22. Farahani RH, Ajam A, Naeini AR. Effect of fluvoxamine on preventing neuropsychiatric symptoms of post COVID syndrome in mild to moderate patients, a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):197. doi: 10.1186/s12879-023-08172-5
 23. Vaz de Paula CB, de Azevedo MLV, Nagashima S, et al. IL-4/IL-13 remodeling pathway of COVID-19 lung injury. *Sci Rep*. 2020; 10(1):18689. doi: 10.1038/s41598-020-75659-5
 24. Modher Nabat Al-Ajrash A, Mohammed Ali SH, Al-Bayaa YJ, et al. Assessment of Interleukin-13(rs20541) Genomic Polymorphism in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Relation to COVID19 Infection. *Arch Razi Inst*. 2022 Dec 31;77(6):2291-2298. doi: 10.22092/ARI.2022.358616.2266
 25. DonlanAN, SutherlandTE, MarieC, etal. IL-13isa driverofCOVID-19severity.medRxiv[preprint].2021:2020.06.18.20134353. doi: 10.1101/2020.06.18.20134353
 26. Yoshida M, Worlock KB, Huang N, et al. Local and systemic responses to SARS-CoV-2 infection in children and adults. *Nature*. 2022;602(7896):321-7. doi: 10.1038/s41586-021-04345-x
 27. Lin X, Rajagopalan D, Gamage AM, et al. Longitudinal single cell atlas identifies complex temporal relationship between type I interferon response and COVID-19 severity. *Nat Commun*. 2024;15(1):567. doi:10.1038/s41467-023-44524-0
 28. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet*. 2021;397:220-32.
 29. Liu X, Han J, Cui R, et al. The Promotion of Humoral Immune Responses in Humans via SOCS1-Mediated Th2-Bias Following SARS-CoV-2 Vaccination. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(11):1730. doi: 10.3390/vaccines11111730