

UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO

División Académica de Ciencias de la Salud



“Estudio de asociación entre el polimorfismo rs2228145 del gen *IL6R* y la ausencia de sintomatología por SARS-CoV-2 en pacientes con trastornos psiquiátricos de larga estancia”

**Tesis para obtener el grado de la:
Maestría en Ciencias Biomédicas**

Presenta:

Miguel Ángel Ramos Méndez

Directores:

Dra. Thelma Beatriz González Castro

Dra. Isela Esther Juárez Rojop

Villahermosa, Tabasco.

Febrero, 2022



ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la ciudad de Villahermosa Tabasco, siendo las 09:00 horas del día 08 del mes de febrero de 2022 se reunieron los miembros del Comité Sinodal (Art. 71 Núm. III Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente) de la División Académica de Ciencias de la Salud para examinar la tesis de grado titulada:

"Estudio de asociación entre el polimorfismo rs2228145 del gen IL6R y la ausencia de sintomatología por SARS-CoV-2 en pacientes con trastornos psiquiátricos de larga estancia"

Presentada por el alumno (a):

Ramos	Méndez	Miguel Ángel									
Apellido Paterno	Materno	Nombre (s)									
Con Matricula											
<table border="1"> <tr> <td>2</td><td>0</td><td>1</td><td>E</td><td>5</td><td>7</td><td>0</td><td>0</td><td>2</td> </tr> </table>			2	0	1	E	5	7	0	0	2
2	0	1	E	5	7	0	0	2			

Aspirante al Grado de:

Maestro en Ciencias Biomédicas

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **SU APROBACIÓN DE LA TESIS** en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

COMITÉ SINODAL

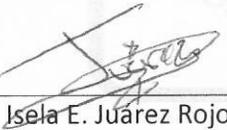

Dra. Thelma Beatriz González Castro
Dra. Isela E. Juárez Rojop
Directores de Tesis



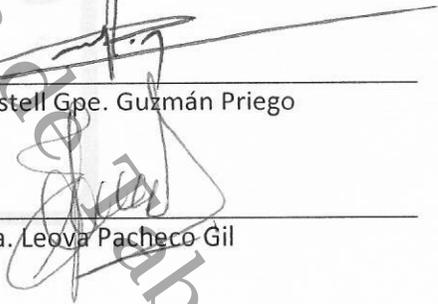
Dr. Carlos A. Tovilla Zárate



Dra. Crystell Gpe. Guzmán Priego



Dra. Isela E. Juárez Rojop



Dra. Leova Pacheco Gil



Dra. Thelma Beatriz González Castro



UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud



Dirección

Of. No. 00136/DACS/JAEP

10 de febrero de 2022

ASUNTO: Autorización impresión de tesis

C. Miguel Ángel Ramos Méndez
Maestría en Ciencias Biomédicas
Presente

Comunico a Usted, que ha sido autorizada por el Comité Sinodal, integrado por los profesores investigadores, Dr. Carlos A. Tovilla Zárate, Dra. Crystell Gpe. Guzmán Priego, Dra. Isela E. Juárez Rojop, Dra. Leova Pacheco Gil, Dra. Thelma Beatriz González Castro, impresión de la tesis titulada: "Estudio de asociación entre el polimorfismo rs2228145 del gen *IL6R* y la ausencia de sintomatología por SARS-CoV-2 en pacientes con trastornos psiquiátricos de larga estancia", para sustento de su trabajo recepcional de la Maestría en Ciencias Biomédicas, donde funge como Director de Tesis la Dra. Thelma Beatriz González Castro y la Dra. Isela E. Juárez Rojop.

Atentamente

Dra. Mirian Carolina Martínez López
Directora



- C.c.p.- Dra. Thelma Beatriz González Castro.- Director de tesis
- C.c.p.- Dra. Isela E. Juárez Rojop.- Director de tesis
- C.c.p.- Dr. Carlos A. Tovilla Zárate.- sinodal
- C.c.p.- Dra. Crystell Gpe. Guzmán Priego.- Sinodal
- C.c.p.- Dra. Isela E. Juárez Rojop.- Sinodal
- C.c.p.- Dra. Leova Pacheco Gil.- Sinodal
- C.c.p.- Dra. Thelma Beatriz González Castro.- Sinodal

C.c.p.- Archivo
DC'MCML/MCE'XME/mgcc*

Miembro CUMEX desde 2008
Consortio de
Universidades
Mexicanas
UNA ALIANZA DE CALIDAD POR LA EDUCACIÓN SUPERIOR

Av. Crnel. Gregorio Méndez Magaña, No. 2838-A,
Col. Tamulté de las Barrancas,
C.P. 86150, Villahermosa, Centro, Tabasco
Tel.: (993) 3581500 Ext. 6300, e-mail: direccion.dacs@ujat.mx

Carta de Cesión de Derechos

En la ciudad de Villahermosa Tabasco el día 31 del mes de enero del año 2022, el que suscribe, Miguel Ángel Ramos Méndez, alumno del programa de la Maestría en Ciencias Biomédicas, con número de matrícula 201E57002 adscrito a la División Académica de Ciencias de la Salud, manifiesta que es autor intelectual del trabajo de tesis titulada: **“Estudio de asociación entre el polimorfismo rs2228145 del gen IL6R y la ausencia de sintomatología por SARS-CoV-2 en pacientes con trastornos psiquiátricos de larga estancia”**, bajo la Dirección de la Dra. Isela Esther Juárez Rojop y la Dra. Thelma Beatriz González Castro, Conforme al Reglamento del Sistema Bibliotecario Capítulo VI Artículo 31. El alumno cede los derechos del trabajo a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficos o datos del trabajo sin permiso expreso del autor y/o director del trabajo, el que puede ser obtenido a la dirección: angel_mar@live.com.mx. Si el permiso se otorga el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.


Miguel Ángel Ramos Méndez

Nombre y Firma

DIVISION ACADÉMICA DE
CIENCIAS DE LA SALUD



SECRETARÍA DE EDUCACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD

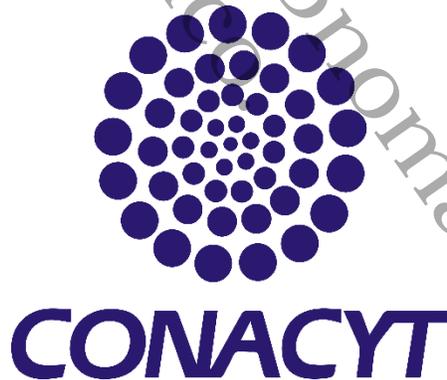
Sello



AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, por su apoyo y patrocinio para la realización de este proyecto de tesis titulado: “Estudio de asociación entre el polimorfismo rs2228145 del gen IL6R y la ausencia de sintomatología por SARS-CoV-2 en pacientes con trastornos psiquiátricos de larga estancia”. De igual manera, agradezco el apoyo de las instituciones de la Secretaria de Salud del Estado de Tabasco, al Hospital Regional de Alta Especialidad de Salud Mental del estado de Tabasco y Hospital Regional de Alta especialidad “Dr. Gustavo A. Rovirosa Perez. Por su valiosa colaboración y aportación de información, la cual fue clave para la culminación de este proyecto.

También, agradezco al Consejo de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el valioso apoyo proporcionado.



Alumno becario del programa PNPC CONACYT

Numero de becario: 769570



DEDICATORIA

A Dios

Gracias por darme la sabiduría necesaria para lograr mis metas. Por estar conmigo en cada uno de mis pasos e iluminar mi mente y por poner en mi camino a aquellas personas que fueron mi soporte durante mis estudios.

A mis padres y familia

Por proporcionarme todo su apoyo incondicional, por todas sus enseñanzas y valores, así como cada una de las correcciones que fueron necesarias para ser siempre una persona de bien. Igualmente, gracias por su confianza y por siempre alentarme a que podía alcanzar mis metas.

A mis maestros

Agradezco a la Dra. Thelma Beatriz González Castro, a la Dra. Isela Esther Juárez Rojop, al Dr. Carlos Alfonso Tovilla Zarate, por su dirección y motivación para la culminación de este trabajo y de mis estudios. Igualmente, por su determinación e interés constante en impulsar mi desarrollo profesional. Así como a todos los profesores que dedicaron su tiempo en mi formación.

A mi novia y amigos

Por todos esos momentos juntos, las aventuras y apoyo mutuo que nos dimos a lo largo de esta travesía y así, poder concluir esta tesis, les agradezco, porque por ustedes pude cumplir este sueño y muchos logros más.

Para todos ustedes es esta dedicatoria. ¡Gracias!



ÍNDICE

TABLAS	ix
FIGURAS	x
GLOSARIO	x
RESUMEN	xii
1.INTRODUCCION	xiv
2. ANTECEDENTES	xv
2.1 Pandemia de COVID-19	xv
2.2. SARS-CoV-2	xv
2.2.1. Estructura.....	xv
2.2.2. Genoma de SARS-CoV-2.....	xvii
2.2.3. Transmisión de SARS-CoV-2.....	xvii
2.2.4. Inmunopatogenesis de SARS-CoV-2.....	xviii
2.2.5. Citocinas inflamatorias.....	xix
2.2.6. Interleucina 6.....	xx
2.3. Receptor de IL-6	xxi
2.3.1. Receptor de membrana.....	xxi
2.3.2. Receptor soluble.....	xxii
2.3.3. Gen <i>IL6R</i>	xxiii
2.3.4. Polimorfismos del gen <i>IL6R</i>	xxiv
2.3.5. SARS-CoV-2 y pacientes con trastornos psiquiátricos de larga estancia.....	xxiv
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	xxvi
4. JUSTIFICACIÓN	xxvii



5. OBJETIVOS.....	xxviii
5.1. Objetivo general.....	xxviii
5.2. Objetivos específicos	xxviii
6. HIPOTESIS.....	xxix
7. MATERIALES Y METODOS.....	xxx
7.1. Tipo de estudio	xxx
7.2. Población de estudio	xxx
7.3. Criterios de inclusión/exclusión:	xxxi
7.4. Instrumentos de evaluación.....	xxxii
7.4.1. Datos socio-demográficos y clínicos.....	xxxii
7.4.2. Diagnostico psiquiátrico.....	xxxii
7.5. Obtención de muestras.....	xxxii
7.5.1. Muestra de saliva.....	xxxii
7.5.2. Muestra sanguínea.....	xxxiii
7.6. Análisis experimentales.....	xxxiii
7.6.1. RT-PCR.....	xxxiii
7.6.2. Determinación de parámetros bioquímicos de IL-6.....	xxxiii
7.6.3. Extracción de DNA a partir de la capa leucocitaria.....	xxxiv
7.6.4. Cuantificación de DNA.....	xxxv
7.6.5. Genotipificación del SNP rs2228145 del gen IL6R.....	xxxv
7.7. Análisis estadístico.....	xxxv
8. RESULTADOS.....	xxxvii
8.1. Descripción de grupos de comparación.....	xxxvii
8.2. Características sociodemográficas de los participantes.....	xxxvii



8.3. Características clínicas de los pacientes con trastornos psiquiátricos de larga estancia.....	xxxviii
8.4. Diagnostico psiquiátrico de los pacientes con trastornos psiquiátricos de larga estancia.....	xl
8.5. Tratamiento farmacológico de los pacientes con trastornos psiquiátricos de larga estancia.....	xl
8.6. Sintomatología por SARS-CoV-2.....	xli
8.7. Niveles de IL-6 de los pacientes con trastornos psiquiátricos de larga estancia.....	xlii
8.8. Genotipificación.....	xliii
8.8.1. Equilibrio de Hardy-Weinberg.....	xliii
8.8.2. Distribución genotípica de los grupos de estudio.....	xliii
8.8.3. Distribución genotípica y alélica en los grupos de estudio...	xliii
8.8.4. Asociación de genotipos por niveles de IL-6.....	xliv
8.8.5. Asociación de portadores alélicos por niveles de IL-6.....	xlv
9.DISCUSIÓN.....	xlvii
9.1. Distribución genotípica y alélica de los grupos de estudio.....	xlvii
9.2. Niveles de IL-6 de los grupos de estudio.....	xlviii
9.3. Niveles de IL-6 y análisis genético.....	xlviii
10. CONCLUSIONES.....	lii
10. BIBLIOGRAFIA.....	liii
11. ANEXOS.....	lxvii



TABLAS

Tabla 1	Distribución de la población de estudio de estudio.....	xxxvii
Tabla 2.	Características socio-demográficas de los grupos de estudio.....	xxxviii
Tabla 3	Datos clínicos de los grupos de pacientes psiquiátricos.....	xxxix
Tabla 4	Diagnósticos clínicos de los grupos psiquiátricos.....	xl
Tabla 5	Tratamiento farmacológico de los grupos con trastornos psiquiátricos.....	xli
Tabla 6	Sintomatología de los pacientes del grupo COV (+) PSI (-).....	xlii
Tabla 7	Niveles de IL-6 en los grupos de estudio	xlii
Tabla 8	Genotipos y alelos de los sujetos de estudio	xliii
Tabla 9	Genotipos y alelos en base a los grupos de estudio.....	xliv
Tabla 10	Niveles de IL-6 en base a genotipos.	xliv
Tabla 11	Niveles de IL-6 en base a portadores alélicos.....	xlvi



FIGURAS

Figura 1	Estructura del SARS-CoV-2.	xvi
Figura 2	Estructura genómica de SARS-CoV-2	xvii
Figura 3	Infección, replicación y producción de citocinas proinflamatorias por SARS en células humanas	xix
Figura 4	Estructura molecular de la IL-6.....	xxi
Figura 5	Señalización por el receptor de membrana (alfa) y receptor soluble	xxii
Figura 6	Ubicación cromosómica del gen IL6R.....	xxiii
Figura 7	Unidades que conforman al gen IL6R para el receptor de membrana y el receptor soluble.	xxiii
Figura 8	Diagrama de flujo de la toma de muestras.....	xxxiii
Figura 9	Posible explicación del efecto farmacológico sobre los efectos de la IL-6 y la participación del alelo A del polimorfismo rs2228145....	li



GLOSARIO

SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

ADN: Acido desoxirribonucleico

COVID-19: Coronavirus Disease 2019.

Cebador: Cebador o primer está formado por nucleótidos de ácido ribonucleico (ARN), es la secuencia de inicio en la replicación de la cadena. Sin éste, el ADN polimerasa III no puede actuar.

EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético

Genotipo: Colección de genes de un organismo en forma de ADN.

IL-6: interleucina 6

Gp130: Glucoproteína 130 es una proteína transmembrana y el miembro fundador de la clase de los receptores de citoquinas.

MDD: Trastorno Depresivo Mayor.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa.

Pb: Pares de bases.

Polimorfismo: Variante genética en la secuencia de ADN.

µl: Microlitro.

pg/mL: Picogramos sobre mililitros



RESUMEN

Introducción: El SARS-CoV2 es un tipo de coronavirus causante de la enfermedad conocida como COVID-19. El brote impulsó diversas investigaciones para encontrar marcadores que ayuden al tratamiento de la enfermedad. Sin embargo, la mayoría de estos estudios se enfocan en población general y los pacientes con trastornos psiquiátricos son un grupo de alto riesgo. Debido, a que existe poca evidencia sobre marcadores que ayuden a la prevención y progreso de SARS-CoV-2 en pacientes con trastorno psiquiátricos ciertos estudios han asociado a la IL-6 y su receptor con la severidad de los síntomas en COVID-19. **Metodología:** La población consistió en pacientes de larga estancia hospitalizados y de consulta externa del Hospital Regional de Alta Especialidad de Salud Mental de Villahermosa y sujetos del área de consulta externa del Hospital General Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez. Los grupos de casos y controles se formaron en base a dos criterios de evaluación: 1) presencia / ausencia de un trastorno psiquiátrico y 2) positivo / negativo para SARS-CoV-2. Se realizaron pruebas de RT-PCR para la detección de SARS-CoV-2 y las pruebas genéticas se obtuvieron de muestras sanguíneas de cada uno de los sujetos participantes. Los parámetros de los niveles bioquímicos de los participantes se midieron mediante el uso de suero y la citocina sérica IL-6 fue determinada mediante el kit comercial de IL-6. La extracción del DNA a partir de células blancas por medio del kit de extracción de QIAGEN. La genotipificación del SNP rs2228145 del gen *IL-6R* se analizó en todos los sujetos mediante el uso del sistema PCR. Los análisis estadísticos se realizarán con la versión 20.0 del software estadístico SPSS. **Resultados:** La población de estudio incluyó un total de 146 sujetos, los cuales se dividieron en cuatro grupos. El grupo con una edad promedio mayor fue el COV (+) PSI (+) con 48.64 ± 14.46 años, seguido del grupo COV (-) PSI (-) con 43.38 ± 9.53 , el grupo COV (-) PSI (+) con 41.45 ± 13.39 y el grupo COV (+) PSI (-) con 39.74 ± 12.94 ($p=0.03$). De los 31 sujetos incluidos en el grupo COV (+) PSI (+), la mayoría fueron diagnosticados con trastornos orgánicos ($n=17$; 54.84%); Con respecto a los 53 pacientes del grupo COV (-) PSI (+), fueron diagnosticados con Esquizofrenia y psicosis ($n=38$; 71.7%) y Trastornos del estado de ánimo ($n=15$; 28.3%). Los valores de citocinas fueron más altos en pacientes del grupo COV (+) PSI (+) con 2.01 ± 1.70 pg/mL, seguido del grupo COV (+) PSI (-) con 1.30 ± 0.76



pg/mL. Asimismo, el grupo COV (-) PSI (+) con 1.28 ± 0.56 pg/mL y el grupo COV (-) PSI (-) con 1.21 ± 0.63 pg/mL. Al realizar el análisis de genotipificación se observó una mayor frecuencia del genotipo C-A en la población de estudio seguido del genotipo A-A y por último el C-C. No se encontraron diferencias significativas en los niveles de IL-6 por genotipo y alelo. Conclusión: Aunque la IL-6 es propuesta como un marcador predictivo de la severidad de los síntomas por COVID-19 en otras poblaciones, en nuestra muestra no se observaron diferencias significativas. Derivado, de esto puede considerarse que la ausencia de sintomatología por SARS-CoV-2 en los pacientes mexicanos de larga estancia es debido a otra vía. En este sentido, se sugiere realizar estudios de epigenética que validen el posible efecto protector de los pacientes psiquiátricos de larga estancia con COVID-19.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



1. INTRODUCCIÓN

El severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV2; por sus siglas en inglés), es un tipo de coronavirus causante de la enfermedad conocida como COVID-19. La transmisión del SARS-CoV-2 es zoonótica y de humano a humano siendo su principal vía la transmisión por gotitas, y se ha transmitido por todo el mundo llegando a considerarse como una pandemia. En ese sentido, el brote por SARS-CoV-2 impulsó diversas investigaciones para encontrar marcadores que ayuden al tratamiento de la enfermedad. Sin embargo, la mayoría de estos estudios se enfocan en población general y los pacientes con trastornos psiquiátricos son un grupo de alto riesgo, dado que no existen protocolos para el cuidado y manejo de dicho grupo ante esta pandemia. También, a diferencia de la población en general, la mayoría de los pacientes con trastornos psiquiátricos se consideran pacientes de larga estancia debido al tiempo que pasan en la institución hospitalaria y también presentan polifarmacia. Estas características propias de la población pueden ocasionar cambios en la expresión de ciertas interleucinas, así como en la expresión génica. Aunado a lo anterior, debido a que existe poca evidencia sobre marcadores que ayuden a la prevención y progreso de SARS-CoV-2 en pacientes con trastorno psiquiátricos. Por lo tanto, ciertos estudios han asociado a la IL-6 y su receptor con la severidad de los síntomas en COVID-19. Esto, proporciona la evidencia necesaria para evaluar interleucinas como la IL-6 y factores genéticos como ciertos polimorfismos del gen del IL6R como el rs2228145, el cual se ha asociado a una mayor actividad del receptor.



2. ANTECEDENTES

2.1. Pandemia de COVID-19

A finales del 2019, en la ciudad de Wuhan, China se informó sobre la aparición de pacientes con neumonía atípica, siendo el agente infeccioso responsable identificado como severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV2; por sus siglas en inglés), (Khan, *et al.*, 2020), y la Organización Mundial de la Salud nombró a esta enfermedad COVID-19. Este virus se transmitió en China y por todo el mundo; y el 11 de marzo de 2020 fue declarada una pandemia (Suárez, *et al.*, 2020, Huiet, *et al.*, 2020, Wuet, *et al.*, 2020, Zhuet, *et al.*, 2020). Desde entonces, se registraron 404,910,528 casos confirmados y 5,783,776 defunciones a nivel mundial (OMS, 2021).

En México, el primer caso de SARS-CoV-2 fue reportado el 28 de febrero del 2020 (Secretaría de Salud, 2021). A partir de esa fecha, se reportan 5, 280, 633 casos confirmados y 313,368 muertes. A nivel mundial los más afectados son los hombres con un 50.07% de los casos confirmados, mientras que el 49.93% son las mujeres. Asimismo, el primer caso en el estado de Tabasco fue confirmado el 18 de marzo de 2020 por la Secretaría de Salud (Gobierno del Estado de Tabasco, 2021). Los últimos datos informan 144,087 casos confirmados y 5,926 defunciones. Al contrario de los casos registrados a nivel nacional, las mujeres son las más afectadas con un 50.42% sobre un 49.58% de los hombres. Por último, en el municipio del Centro se reportan 63,692 casos confirmados (51% son mujeres), y un total de 3,879 defunciones. Las comorbilidades asociadas a las defunciones son la hipertensión arterial (49.92%), diabetes (41.78%), obesidad (27.99%) e insuficiencia renal crónica (5.75%) (CONACYT, 2021).

2.2. SARS-CoV-2

2.2.1. Estructura

Dentro de su estructura posee un ARN de cadena sencilla no segmentado en sentido positivo; el cual mide ~30 kilobases y codifica para proteínas estructurales y no estructurales (Kim, *et al.*, 2020). El nombre de coronavirus se atribuye debido a la corona de puntas que se observa alrededor del virus en imágenes de microscopía electrónica. Estas puntas corresponden a las glicoproteínas espiga (S), distribuidas en

toda la superficie viral; (figura 1). Una porción del ARN del virus codifica para cuatro proteínas estructurales esenciales:

Proteína de espículas (S): glicoproteína que da origen a las espículas del virus. Esta proteína se une a los receptores específicos del huésped, induce la fusión de la envoltura viral con la membrana celular, promueve la fusión de células e induce la producción de anticuerpos neutralizantes (Bustos y Hamdan, 2019) (figura 1).

Proteína de membrana (M): glicoproteína de superficie, responsable del transporte transmembrana de nutrientes, liberación de partículas virales, también participa en la formación de la envoltura e interactúa con la nucleocápside viral para el ensamblaje viral (Bustos y Hamdan, 2019) (figura 1).

Proteína pequeña de la envoltura (E): glicoproteína de envoltura, forma canales iónicos en la bicapa lipídica, provocando la permeabilidad a los cationes monovalentes. Algunas evidencias proponen que actúa durante la gemación y liberación del virus (Bustos y Hamdan, 2019) (figura 1).

Fosfoproteína de la nucleocápside (N): proporciona una forma helicoidal larga y flexible y es encargada de la formación de la envoltura viral (Wang, *et al.*, 2020, Mittal, *et al.*, 2020) (figura 1).

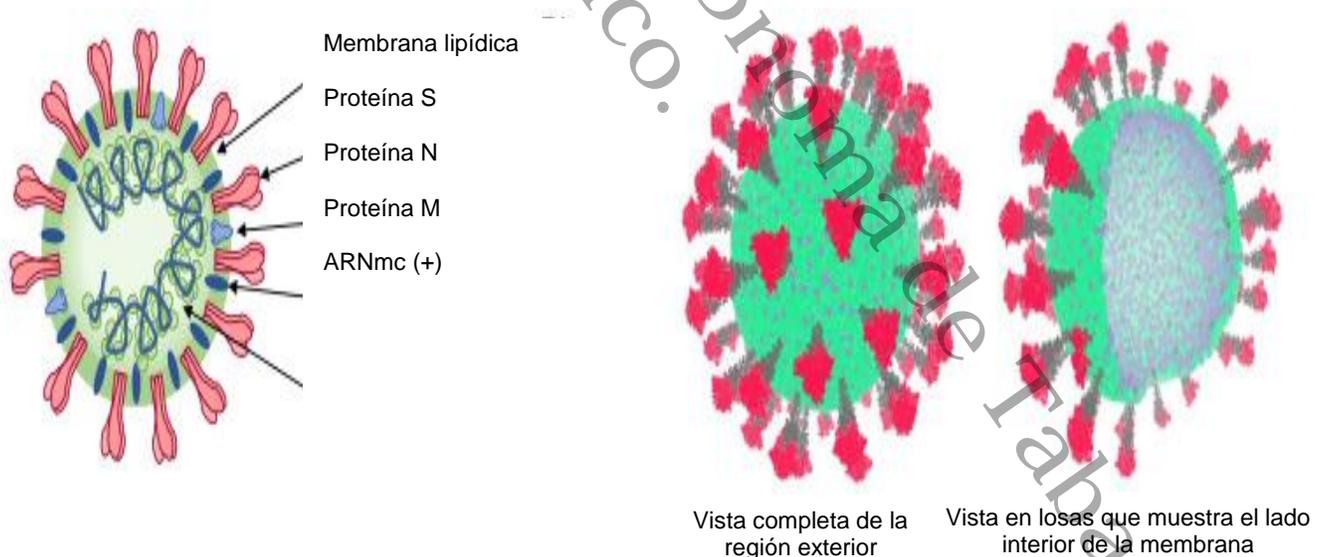


Figura 1. Estructura del SARS-CoV-2. Estructura viral de SARS-CoV-2, el virus cuenta con proteínas estructurales y un tamaño de 100 a 160 nanómetros. (Schütz, *et al.*, 2020).

2.2.2. Genoma de SARS-CoV-2.

El SARS-CoV-2 posee un ARN monocatenario de sentido positivo no segmentado más grande de tamaño entre 26,2 y 31,7 kb con contenidos variados de G + C de 32% a 43%. Dentro de su organización genómica se encuentra el 5'-líder-UTR-replicasa / transcriptasa-pico (S) -envoltura (E), membrana (M), nucleocápside (N) y 3'UTR-cola-poli (A). La 5'UTR (región no traducida) y la 3'UTR están involucradas en interacciones inter e intramoleculares, esencialmente necesarias en las interacciones ARN-ARN y para la unión de proteínas virales y celulares. El genoma completo conforma 15 proteínas no estructurales y 4 estructurales; (figura 2).

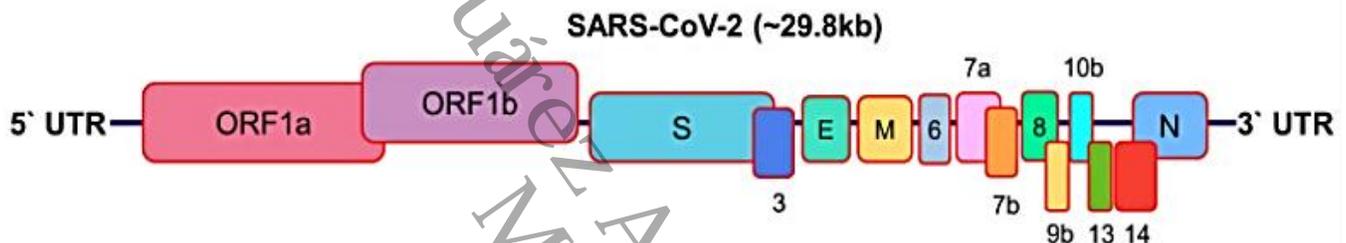


Figura 2. Estructura genómica de SARS-CoV-2

El genoma del SARS-CoV-2 tiene un tamaño de alrededor de 30,000 pares de bases, los cuales, realizan funciones para su replicación (Kirtipal, *et al.*, 2020).

2.2.3. Transmisión de SARS-CoV-2

La transmisión de los coronavirus es zoonótica y de humano a humano, en estos el modo de contagio de SARS-CoV2 es a través de la exposición a gotitas de secreciones respiratorias de una persona infectada (Huraimel, *et al.*, 2020). Además, se propaga mediante aerosoles y fómites permaneciendo infeccioso en las superficies durante varios días y en aerosoles durante minutos u horas (Van-Doremalen, *et al.*, 2020). Algunos estudios sugieren que los coronavirus humanos causan infecciones entéricas a través de la transmisión fecal-oral, y que ~20% de los pacientes con COVID-19 presentan ARN del SARS-CoV-2 en las heces (Harrison, *et al.*, 2020). Las evidencias sugieren que las personas de todos los grupos de edad pueden enfermarse de COVID-19 (OMS, 2021); SARS-CoV-2 se manifiesta con distintos síntomas tanto leves



seca, fiebre, disnea, dolor de cabeza, mareos, debilidad generalizada, vómitos, disgeusia y diarrea (Shi, et al., 2020, Yuki, et al., 2020). No obstante, en ciertos individuos se desarrolla dificultad respiratoria, neumonía y distrés respiratorio, en pacientes con COVID-19 la enfermedad grave, progresa a una inflamación sistémica y disfunción multiorgánica potencialmente mortal (Harrison, *et al.*, 2020; Hojyo, *et al.*, 2020). Además, la evidencia muestra que la edad avanzada y las comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes, obesidad y cardiopatía isquémica) son factores de riesgo asociados con la enfermedad grave (Zhou, et al., 2020, Lu, et al., 2020; Lin, et al., 2020).

2.2.4. Inmunopatogenesis de SARS-CoV-2

Las evidencias proponen que el proceso celular de la infección por SARS-CoV-2 comienza con la unión de partículas virales a la membrana plasmática de la célula diana a través de la unión de la proteína de espículas (S) con el receptor celular la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ACE2). Después de la endocitosis de los viriones adjuntos, la escisión proteolítica dependiente de ácido de la glicoproteína S por la proteasa celular TMPRSS2 activa el proceso de fusión entre la envoltura viral y la membrana celular, permitiendo el ingreso a células epiteliales y endoteliales humanas (Xu, *et al.*, 2020, Ahmed *et al.*, 2020, Wang, *et al.*, 2020) (figura 3). Esto promueve la generación de una respuesta inflamatoria local que puede actuar como desencadenante de enfermedades neurodegenerativas, también, la entrada neuronal del SARS-CoV-2 también puede ocurrir a través de una vía relacionada con la neuropilina-1 (NRP1). NRP1 es un receptor de glicoproteína transmembrana y puede unirse a sustratos escindidos por furina (). NRP1 se expresa en gran medida en las células endoteliales y epiteliales de los sistemas respiratorio y olfativo (Cantuti-Castelvetri, et al., 2020, Alipoor, et al., 2021).

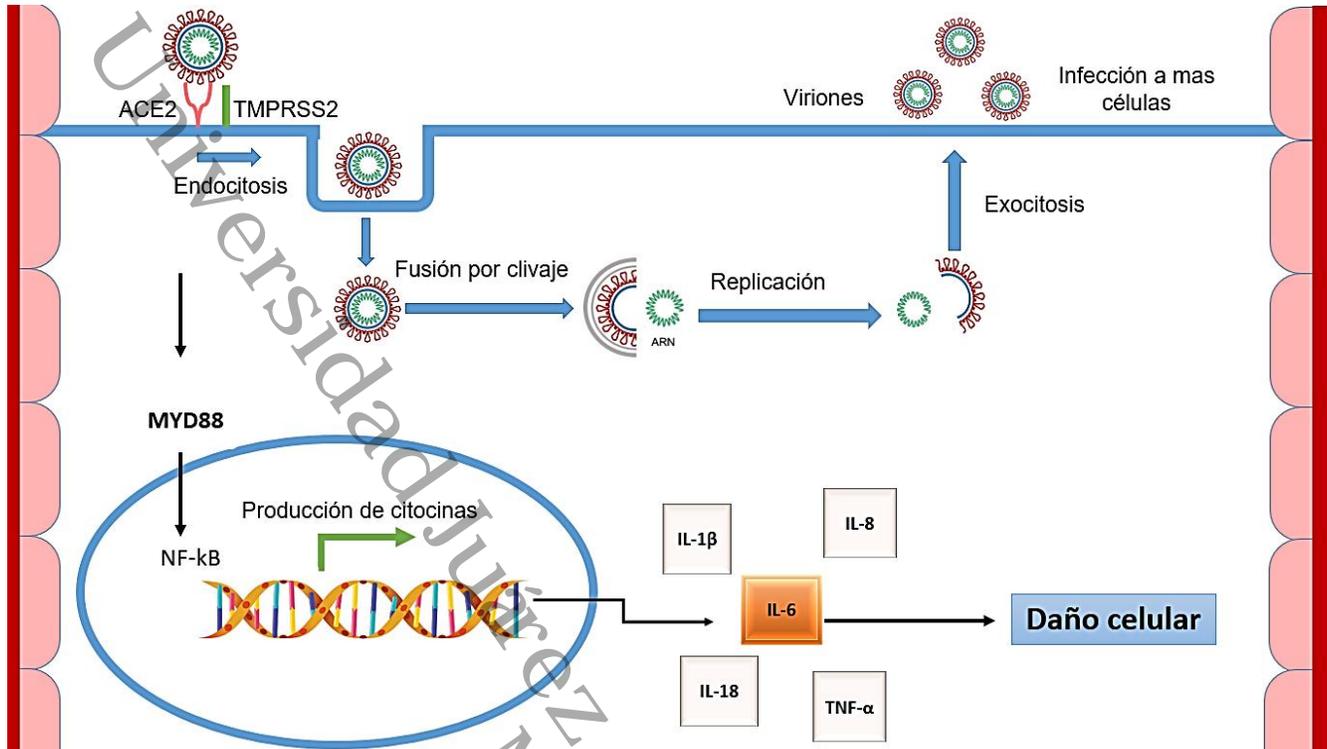


Figura 3. Infección, replicación y producción de citocinas proinflamatorias por SARS en células humanas. El mecanismo de acción de SARS-CoV-2 consiste en la unión a receptores ACE2 de células humanas, por otro lado, el virus también es reconocido por receptores tipo TLR-7, los cuales activan vías como MYD88 e inducen la producción de citocinas proinflamatorias como la IL-6 (Kim, *et al.*, 2020).

2.2.5. Citocinas inflamatorias

Las citocinas participan en la inmunopatología durante la infección viral, mediante la respuesta inmune innata rápida y coordinada. Sin embargo, las respuestas inmunitarias desreguladas y excesivas causan daño inmunológico al cuerpo humano (Pedersen, *et al.*, 2020). Asimismo, se conoce que el factor principal de la severidad de COVID-19 es la respuesta inflamatoria agresiva que esta presenta debido a la liberación de citocinas proinflamatorias: IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6 e IL-10 (Blanco-Melo, *et al.*, 2020). En ese sentido, la reacción inflamatoria excesiva, se correlaciona directamente con la insuficiencia multiorgánica, la lesión pulmonar y el pronóstico perjudicial de COVID-19 (Huang, *et al.*, 2020, Sun, *et al.*, 2020, Ruan, *et al.*, 2020). También, SARS-CoV-2 es



reconocido por el receptor TLR4, iniciando la producción de citocinas proinflamatorias mediante NF-kB (Chakraborty, *et al.*, 2020).

2.2.6. Interleucina 6

La IL-6 es una glucoproteína con funciones biológicas no solo en las respuestas inmunitarias, sino también en la inflamación, la hematopoyesis, el metabolismo óseo, el desarrollo embrionario y otros procesos fundamentales que afectan a los tejidos más allá del sistema inmunitario y la vasculatura. Esta molécula es producida por macrófagos, células endoteliales, células T, fibroblastos, entre otros; (figura 4).

IL-6 es un miembro prototípico de la familia de citocinas IL-6, que se compone de 10 miembros, incluidos IL-6, IL-11, IL-27, oncostatina M (OSM), factor inhibidor de la leucemia (LIF), neurotrófico ciliar (CNTF), cardiotrofina 1 (CT-1), factor 1 de citocina similar a la cardiotrofina (CLCF1), IL-35 e IL-39 (Murakami, *et al.*, 2019).

Los estímulos (infecciones, lesiones y otras citocinas) favorecen su síntesis (Gubernatorova, *et al.*, 2020). También, posee participa como mediador en la fiebre, de la fase aguda, regulación de linfocitos TH17 y T reguladores. Diversos estudios asocian a la IL-6 con la gravedad de la enfermedad, llegando a ser incluso un predictor clínico de mortalidad en COVID-19 (McGonagle, *et al.*, 2020, Guzik, *et al.*, 2020). Por lo tanto, existe una necesidad de comprender la participación de este tipo de citocinas en la respuesta exacerbada provocada por SARS-CoV-2 en la enfermedad de COVID-19.

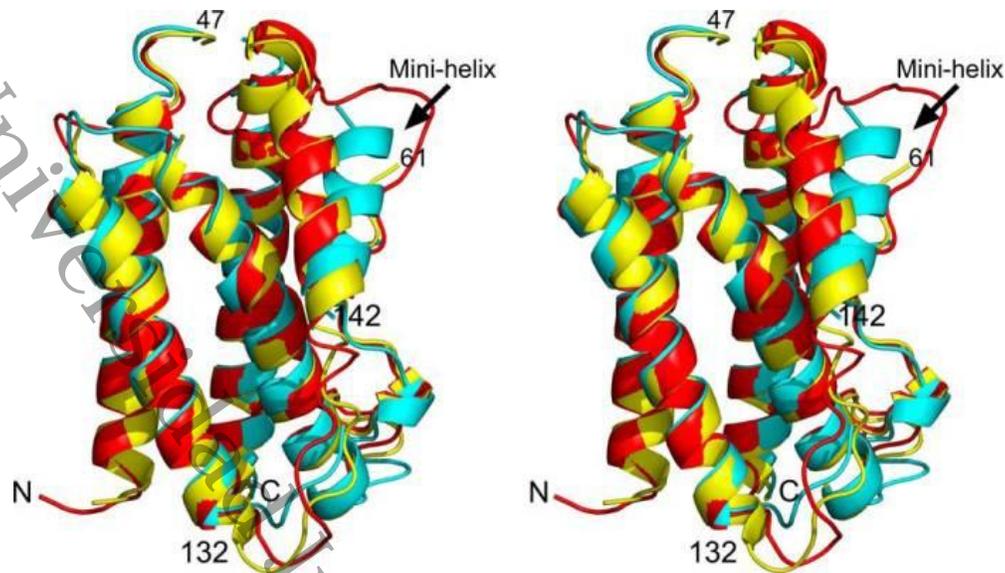


Figura 4. Estructura molecular de la IL-6. Superposición de la estructura de IL-6 como se encuentra en los complejos de citocinas Fab con estructuras publicadas (Blanchetot C, *et al.*, 2016).

2.3. Receptor de IL-6

2.3.1. Receptor de membrana

La acción del receptor de IL-6 en las células diana se inicia formando un complejo con el receptor de IL-6 (IL-6R), y esto induce la señalización de la respuesta inflamatoria. IL-6R consta de dos glucoproteínas unidas a la membrana: un receptor de IL-6 de unión a ligando de 80 kDa (IL-6R o gp80) y un transductor de señal de 130 kDa, gp130, el cual, es una proteína transmembrana considerada una subunidad proteica del receptor de citoquinas tipo I dentro de la familia de Receptor de receptores IL-6 y es importante para la transducción de señales después del acoplamiento de citoquinas. (Kaur, *et al.*, 2020, Schmidt-Arras, *et al.*, 2021). IL-6R se encuentra en forma unida a la membrana en hepatocitos y células hemopoyéticas o en forma soluble (sIL-6R) en suero (Crisafulli, *et al.*, 2020), y el gen que codifica a este receptor presenta las 2 isoformas.

2.3.2. Receptor soluble

La IL-6 se une y estimula a las células que expresan el IL-6R, también, existe una forma soluble de IL-6R (sIL-6R) en fluidos corporales como la orina y la sangre y en humanos, la sIL-6R se genera por dos mecanismos diferentes: proteólisis del receptor unido a la membrana por la metaloproteasa ADAM17 14 y por la traducción de un ARNm empalmado diferencialmente; la señalización inducida por este receptor se conoce como señalización trans (Rose-John, *et al.*, 2012, Heinrich, *et al.*, 2019); (figura 5).

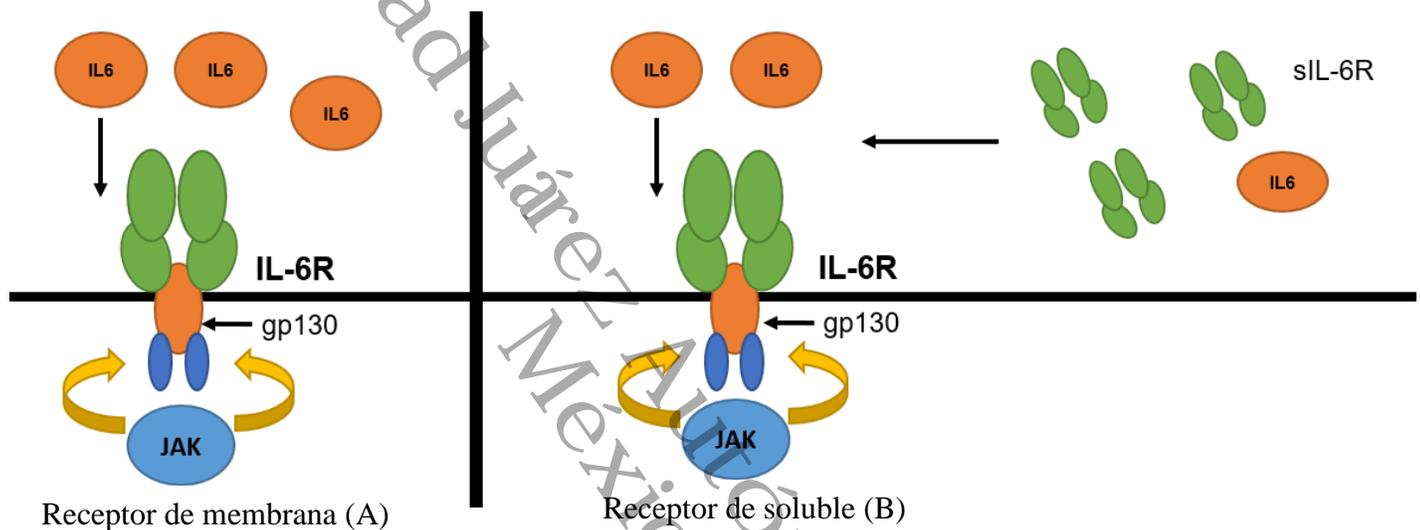


Figura 5. Señalización por el receptor de membrana (alfa) y receptor soluble

Receptor clásico de IL-6, el cual se expresa en la membrana celular de algunas células inmunitarias. se inicia mediante la unión de IL-6 a la forma unida a la membrana de la subunidad alfa del receptor específico de IL-6 que desencadena su asociación con la subunidad del receptor gp130 transductor de señales. Esta se limita principalmente a hepatocitos, macrófagos, neutrófilos y linfocitos en reposo **(A)**. Por otro lado, el receptor soluble puede generar la señalización mediante IL-6 en otras células que no expresan receptor de membrana al acoplarse a la proteína gp130 **(B)**. El reconocimiento de IL-6 conduce a la activación de múltiples vías de señalización intracelular que incluyen la vía Jak-STAT, la vía Ras-MAPK, las vías p38 y JNK MAPK, la PI 3-K -Vía Akt y la vía MEK-ERK5 proinflamatorias (Heinrich, *et al.*, 2019).

Algunos estudios sugieren que la subunidad del receptor gp130 no tiene una afinidad específica por IL-6 o IL-6R, además, las células que solo expresan gp130 no responden por completo a IL-6 (Rose-John, *et al.*, 2020)

2.3.3. Gen *IL6R*

Las investigaciones demuestran que un gen candidato utilizado para medir el efecto de la IL-6 como factor proinflamatorio es el receptor de IL-6 (*IL6R*) (Topchieva, *et al.*, 2018). El gen que codifica para el receptor IL6R se encuentra ubicado en el cromosoma 1 humano, con una longitud de 64,258 pares de bases (GeneCards, 2021); (figura 6).

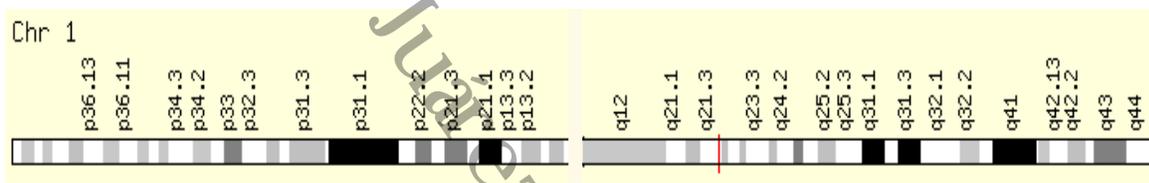


Figura 6. Ubicación cromosómica del gen *IL6R*.

El gen *IL6R* ubicado en el cromosoma 1 humano (GenCard, 2021).

Además, el gen transcribe para dos tipos de receptores: el receptor de membrana y un receptor soluble de IL-6, el cual, se genera cuando el exón 9 es omitido mediante un proceso empalme alternativo y una terminación temprana de la traducción; (figura 7).

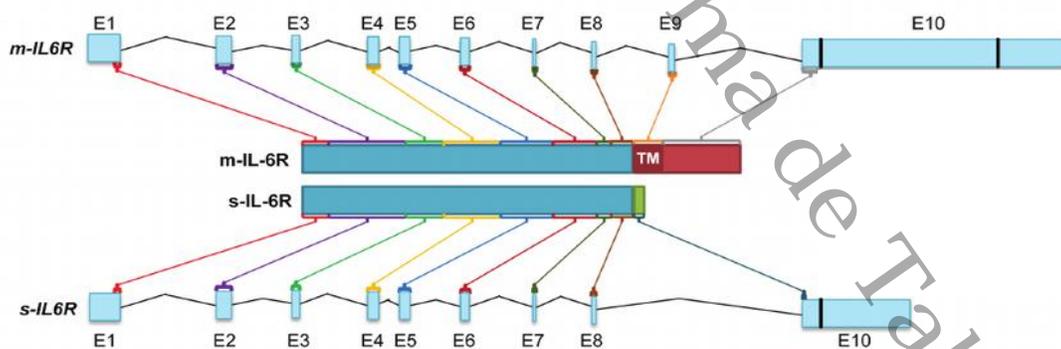


Figura 7. Unidades que conforman al gen *IL6R* para el receptor de membrana y el receptor soluble. Cuando el gen de *IL6R* omite en exón número 9 o utiliza el codón de STOP antes del exón número 10, esto induce la producción del receptor soluble (Revez, *et al.*, 2020).



2.3.4. Polimorfismos del gen *IL6R*

Existen diversos polimorfismos del gen del *IL6R*: rs2228145 el cual se caracteriza por el cambio de una timina (T) por una citocina (C), poseyendo los alelos A y C; o rs12083537 el cual sustituye una adenina (A) por una Guanina (G) y posee los alelos A y G, estos se asocian a una mayor actividad del receptor. Al respecto, un estudio asocio estos polimorfismos con los niveles de ARNm del receptor y el receptor en suero, encontrando que el polimorfismo rs2228145, aumentaba ~20ng/mL los niveles de receptor séricos y que la variante rs12083537 lo aumentaba 2.4 ng/mL (Revez, *et al.*, 2020). De igual forma, otra investigación observó que los genotipos CC del rs12083537 tenían una mayor respuesta al tratamiento con tocilizumab, asociándolo con una mayor actividad del receptor (Perricone, *et al.*, 2020). Estas investigaciones muestran una posible relación entre el factor genético y las poblaciones farmacodependientes en la efectividad de los tratamientos.

2.3.5. SARS-CoV-2 y pacientes con trastornos psiquiátricos de larga estancia

El brote por SARS-CoV-2 impulsó diversas investigaciones para encontrar marcadores que ayuden al tratamiento de la enfermedad. Sin embargo, la mayoría de estos estudios se enfocan en población general y los pacientes con trastornos psiquiátricos son un grupo de alto riesgo, dado que no existen protocolos para el cuidado y manejo de dicho grupo ante esta pandemia (Bojdani, *et al.*, 2020, Xiang, *et al.*, 2020, Percudani, *et al.*, 2020, Li, *et al.*, 2020). Uno de los rasgos particulares de estos pacientes es la enfermedad que presentan; y esto conduce a difícil manejo de los grupos complicado en esta pandemia. Por otro lado, presentan dependencia de sustancias y retraso mental moderado o grave, dificultando el seguimiento de indicaciones por parte del personal de salud (Torrontegui, *et al.*, 2019, Correl, *et al.*, 2019). También, se ha observado que los pacientes con trastornos psiquiátricos presentan una modulación distinta en los niveles de factores inflamatorios en comparación con la población sana (Goldsmith, *et al.*, 2016, Sajjad, *et al.*, 2020). Por lo tanto, es necesaria la evaluación de riesgos en este tipo de pacientes ante una posible infección por SARS-CoV-2.

Dentro de las características clínico-demográficas, la mayoría de los pacientes que ingresan tienen edades entre los 30 y 40 años. Dichos pacientes, presentan



generalmente un diagnóstico secundario como diabetes, obesidad, hipertensión arterial; siendo estos factores de riesgo asociados a COVID-19 (González-García, *et al.*, 2019). Otras características presentes en estos pacientes son el bajo nivel de estudios, la disfunción familiar y el abandono; aumentando el reingreso hospitalario (Barker, *et al.*, 2020).

A diferencia de la población en general, la mayoría de los pacientes con trastornos psiquiátricos se consideran pacientes de larga estancia debido a su larga presencia la institución hospitalaria y presentan polifarmacia. En ese sentido, se sabe que muchos de los tratamientos recibidos presentan efectos adversos. Por ejemplo, los tratamientos más comunes como los antipsicóticos, entre ellos la clozapina, la olanzapina o amisulpirida, pueden aumentar el peso de los pacientes y generar dislipidemias (Tiihonen, *et al.*, 2017, Carbon, *et al.*, 2014). Por otro lado, las benzodiazepinas, utilizadas en el tratamiento como psicotrópicos, pueden llegar a causar dependencia en los pacientes (Duarte, *et al.*, 2019).

Aunado a lo anterior, existe la posibilidad de que el tratamiento farmacológico propio de los pacientes hospitalizados de larga estancia pueda ocasionar cambios en la expresión génica de los pacientes, en este sentido, Martina y colaboradores (2013), observaron que los fármacos antipsicóticos modificaban la expresión de los genes SLC1A1, 3 y 6 en pacientes con esquizofrenia (Martina, *et al.*, 2013). Esto se observó en otros estudios donde el tratamiento farmacológico provoca cambios en la metilación de ciertos genes (Deepthi, *et al.*, 2018).



3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad de COVID-19, causada por una nueva cepa de coronavirus (SARS-CoV-2), trajo consigo no solo un alto índice de mortalidad alrededor de muchos países, sino también ciertos problemas de salud mental se sumaron a las consecuencias de esta nueva enfermedad. De acuerdo a la OMS, México tiene más de 5, 280, 633 casos confirmados y más de 313,368 muertes, ocupando el doceavo lugar de casos confirmados y el cuarto lugar de muertes a nivel mundial. Ciertos estudios observan una tasa de mortalidad de ~10%, siendo esta afectada por las comorbilidades como la diabetes en un 49.5% (Bello-Chavolla, *et al.*, 2020, Suarez, *et al.*, 2020). En este sentido, los pacientes psiquiátricos son una población vulnerable. Dado que las características propias de su diagnóstico pueden aportar factores de riesgo para la severidad de los síntomas por COVID-19. Por tanto, es necesario analizar este tipo de poblaciones y compararlas con otras para la identificación de marcadores que ayuden en la predicción de la sintomatología por COVID-19.



4. JUSTIFICACIÓN

Existe poca evidencia sobre marcadores que ayuden a la prevención y progreso de SARS-CoV-2 en pacientes con trastorno psiquiátricos. En población general, ciertos estudios han asociado a la IL-6 y su receptor con la severidad de los síntomas en COVID-19. Sin embargo, se ha observado que a pesar de que las poblaciones de estudio tienen las mismas características clínicas y la misma metodología aplicada, los resultados varían. Una posible explicación a esta discrepancia es la contraparte genética. Evidencia reporta, que los genotipos del polimorfismo rs2228145 del gen del receptor de interleucina 6, están relacionados con la expresión del gen *IL6R*, lo que se traduciría en un aumento o disminución de su actividad. No obstante, se debe tener en cuenta, las características clínicas de la población psiquiátrica. Debido a que se ha visto que el tratamiento farmacológico puede producir modificaciones epigenéticas en proteínas que participan en el proceso inflamatorio (Subbanna, *et al.*, 2020). Por lo tanto, es necesario estudiar las características clínicas y genéticas propias de los pacientes con trastornos psiquiátricos y su correlación con la sintomatología provocada por SARS-CoV-2.



5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

Analizar la asociación entre el polimorfismo rs2228145 del gen *IL6R* y la ausencia de sintomatología por SARS-CoV-2 en pacientes psiquiátricos

5.2. Objetivos específicos

1. Analizar las características socio-demográficas y clínicas de los pacientes psiquiátricos de larga estancia y los grupos de comparación.
2. Determinar la distribución genotípica y alélica del polimorfismo rs2228145 del gen *IL6R* en los pacientes psiquiátricos de larga estancia y los grupos de comparación.
3. Medir los niveles de IL-6 séricos en los pacientes psiquiátricos de larga estancia y los grupos de comparación.
4. Examinar la correlación de la distribución genotípica y alélica del polimorfismo rs2228145 del gen *IL6R* y los niveles séricos de IL-6 de los grupos de estudio.



6. HIPOTESIS

Los pacientes hospitalizados por trastornos psiquiátricos poseen una menor distribución del genotipo CC del polimorfismo rs2228145 del gen *IL6R*, lo cual, disminuiría los síntomas por una infección por SARS-CoV-2 a pesar de tener niveles elevados de IL-6.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



7. MATERIALES Y METODOS

7.1. Tipo de estudio

El diseño de este estudio observacional, analítico, transversal de tipo retrospectivo.

7.2. Población de estudio

La población de estudio consistió en pacientes de larga estancia hospitalizados y de consulta externa del Hospital Regional de Alta Especialidad de Salud Mental de Villahermosa y sujetos del área de consulta externa del Hospital General Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez. Los grupos de casos y controles se formaron en base a dos criterios de evaluación: 1) presencia / ausencia de un trastorno psiquiátrico y 2) positivo / negativo para SARS-CoV-2.

1. COV (+) PSI (+): Este grupo se reclutó en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Salud Mental. Son pacientes con trastornos mentales de larga estancia con resultados positivos a SARS-CoV-2 mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR).

2. COV (+) PSI (-): sujetos sin trastornos psiquiátricos con resultados positivos a SARS-CoV-2 mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Este grupo fueron entrevistados después de dos meses con una prueba negativa a SARS-CoV-2.

3. COV (-) PSI (+): pacientes con trastornos psiquiátricos que fueron entrevistados en la consulta externa del Hospital Regional de Alta Especialidad de Salud Mental. Todos los individuos incluidos fueron reclutados en el periodo enero 2017 a diciembre 2018 (años sin pandemia de COVID-19).

4. COV (-) PSI (-): sujetos sin diagnóstico psiquiátrico que fueron reclutados en el banco de sangre del Hospital General Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez. Este grupo fue sin presencia para SARS-CoV-2 y no tuvieron un diagnóstico psiquiátrico. Los sujetos incluidos fueron considerados como un grupo de control no psiquiátrico, reclutados en el periodo enero 2017 a diciembre 2018 (años sin pandemia de COVID-19).



7.3. Criterios de inclusión/exclusión:

Sujetos con trastornos psiquiátricos con COVID-19

Los criterios de inclusión son los siguientes: A) Todos los participantes fueron mexicanos de nacimiento con ascendencia de dos generaciones. B) Ser pacientes hospitalizados. C) Pacientes con trastorno psiquiátrico diagnosticado de acuerdo a los criterios del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5). D) Sujetos con una prueba positiva a SARS-CoV-2. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: a) Pacientes los cuales no aceptaron la toma de una muestra de sangre. b) Pacientes sin historial clínico detallado. c) Pacientes que no se encontraban hospitalizados. d) sujetos con prueba negativa a SARS-CoV-2

Sujetos sin trastornos psiquiátricos con COVID-19

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: 1) Todos los participantes fueron mexicanos de nacimiento con ascendencia de dos generaciones. 2) Pacientes sin trastorno psiquiátrico diagnosticado previamente. 3) Pacientes que decidieron participar de forma voluntaria. 4) Sujetos con una prueba positiva a SARS-CoV-2. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: i) Pacientes de los cuales no se pudo obtener una muestra de sangre. ii) Pacientes que no se pudo recabar los datos clínicos de su diagnóstico o tratamiento. iii) sujetos que decidieron no participar en el estudio. iv) sujetos con una prueba negativa a SARS-CoV-2.

Sujetos con trastornos psiquiátricos sin COVID-19

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: A) Todos los participantes fueron mexicanos de nacimiento con ascendencia de dos generaciones. B) Pacientes sin trastorno psiquiátrico diagnosticado previamente. C) Pacientes decidieron participar de forma voluntaria. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: (a) Pacientes que no se pudo obtener una muestra de sangre. (b) Pacientes que no se pudo recabar datos clínicos de su diagnóstico o tratamiento.

Sujetos sin trastornos psiquiátricos sin COVID-19

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: (1) Todos los participantes fueron mexicanos de nacimiento con ascendencia de dos generaciones. (2) Pacientes sin trastorno psiquiátrico diagnosticado previamente. (3) Pacientes que decidieron participar de forma voluntaria. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: (i)



Pacientes a los cuales no se les pudo obtener una muestra de sangre. (ii) Pacientes a los cuales no se les pudo recabar los datos clínicos de su diagnóstico o tratamiento.

7.4. Instrumentos de evaluación

7.4.1. Datos socio-demográficos y clínicos

Se procederá a obtener la información socio-demográfica y clínica de cada uno de los sujetos participantes mediante la revisión del expediente clínico y entrevistas estructuradas. Se realizará una base de datos con información socio-demográfica, clínica, antropométrica, farmacológica y de la sintomatología de cada uno de los sujetos. La información recolectada del archivo clínico de los pacientes se agrupará para poder realizar el análisis estadístico. Los grupos analizados serán los siguientes: Sexo vs genotipo, sexo vs alelos, sexo vs tratamiento farmacológico, sexo vs características clínicas de los pacientes.

7.4.2. Diagnostico psiquiátrico

La evaluación psiquiátrica se realizó mediante la evaluación clínica por un especialista, de igual manera se aplicaron los criterios de la DSM-V para el diagnóstico psiquiátrico de todos los pacientes participantes.

7.5. Obtención de muestras

7.5.1. Muestra de saliva

La obtención de la muestra de saliva para la prueba de RT-PCR se llevó a cabo por personal calificado, utilizando un equipo de protección personal (Alizargar et al, 2020, Azzi et al, 2020, To et al, 2020). La toma se realizó en horario matutino (7:00-8:00 am) con ayuno previo de los pacientes. Se les solicito a los pacientes que tomaran aire profundamente, y posteriormente, tosieran fuertemente y expectoraran en un vaso de recolección de orina BD Vacutainer graduado de 120ml/4.5oz, hasta obtener una muestra de aproximadamente 5 mL. Al final las muestras se conservaron de 2 a 8 °C en un refrigerador de muestras (VPC-200-INOX-10D, 10 Pies Cúbicos/ 283 Litros) hasta la extracción de ácidos nucleicos.

7.5.2. Muestra sanguínea

Para las pruebas genéticas se obtuvieron de muestras sanguíneas de cada uno de los sujetos participantes. Estas se llevaron a cabo mediante la venopunción de sangre periférica, se utilizaron dos tubos BD vacutainer de plástico con EDTA y un tubo BD Vacutainer sin anticoagulante. La toma se realizó en horario matutino (7:00-8:00 am). Al final las muestras se conservaron de 2 a 8 °C en refrigerador (VPC-200-INOX-10D, 10 Pies Cúbicos/ 283 Litros) hasta la separación del plasma y el suero.

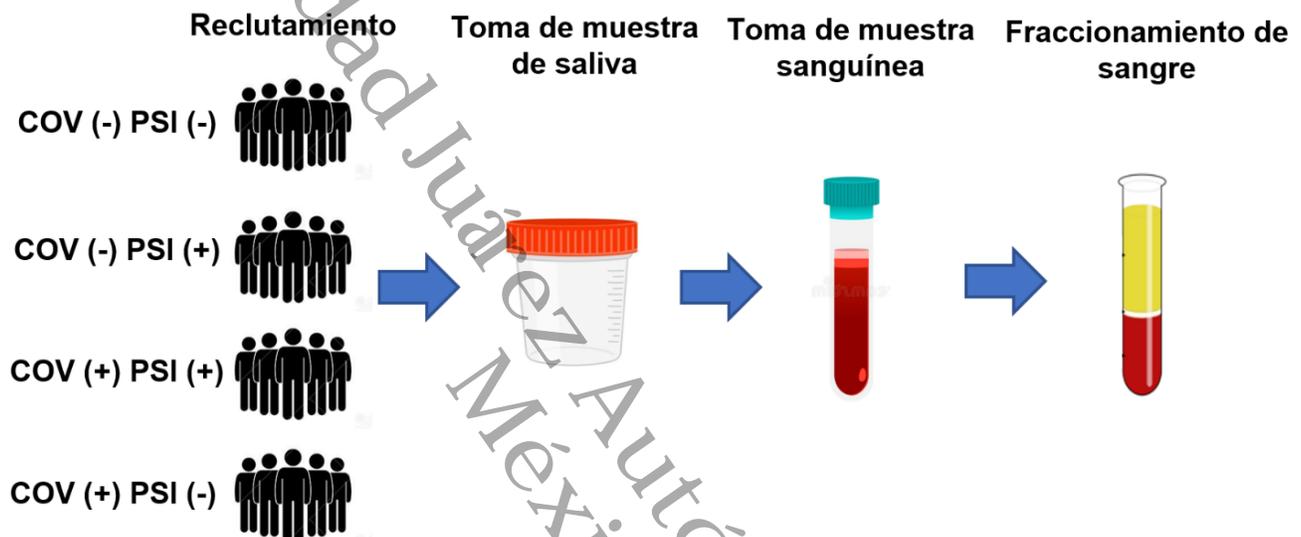


Figura 8. Diagrama de flujo de la toma de muestras.

7.6. Análisis experimentales

7.6.1. RT-PCR

La extracción del material genético del virus en las muestras de saliva de los participantes se realizó con el kit de extracción QIAamp Viral RNA Kits de QIAGEN en una campana de flujo laminar y la RT-PCR se llevó a cabo con el kit GeneFinder™ COVID-19 PLUS RealAmp Kit utilizando un termociclador QuantStudio.

7.6.2. Determinación de parámetros bioquímicos de IL-6

Los parámetros de los niveles bioquímicos de los participantes se midieron mediante el uso de suero separados en microtubos de 1.5 mL mediante centrifugación a 2000 rpm / 20 min. La citocina sérica IL-6 fue determinada mediante el kit comercial HU IL-6



COATED ELISA/96 TEST (CAT-BMS213-2) siguiendo las instrucciones del fabricante. Las muestras se analizaron mediante un lector de placas de ELISA a una longitud de onda de 450nm y 620 nm.

7.6.3. Extracción de DNA a partir de la capa leucocitaria

1. Se realizó la extracción del DNA a partir de células blancas por medio del kit de extracción siguiendo el protocolo modificado de Lahiri (Lahiri y Nurnberger, 1991) (Wizard® Genomic DNA Purification kit, marca Promega, número de catálogo A1620).
2. Primero, se descongelaron las muestras y se le añadió a cada tubo eppendorf la solución TKM1 (TRISMA BASE, KCl, EDTA y Cloruro de Magnesio) hasta llevarlo a 1.5 ml. Se agitó brevemente en el vortex a máxima velocidad. Se centrifugó por 1 min a 14,000 rpm a 4°C. Se tiró el sobrenadante y el exceso se quitó con una micropipeta.
3. Inmediatamente, se adicionó 900 µl de Cell lysis Solution y se agitó en el vortex por 2 minutos a máxima velocidad. Se centrifugó durante 1 minuto a 14,000 rpm a 4°C. Se desechó el sobrenadante y se quitó el exceso con una micropipeta. (Si al final el pellet no quedó de color blanco, se repitió este paso).
4. Se obtuvo un pellet de color blanco y a este se le adicionó 600 µl de Nuclear lysis Solution y se agitó vigorosamente en el vortex hasta que se puso viscosa la solución y se deshicieron los grumos. En seguida se incubó a 37°C por 10 minutos y se agitó en el vortex.
5. Posteriormente, se adicionó 200µl de Protein precipitation solution y se agitó vigorosamente en el vortex por 30 segundos. Se centrifugó a 14,000 rpm durante 3 minutos a 4°C.
6. Se transfirió el sobrenadante a un tubo limpio y se adicionó 600 µl de Isopropanol y se invirtió varias veces para ver las hebras de DNA. (Para una mejor y rápida visualización de las hebras se metió el tubo a refrigeración por unos minutos). Se centrifugó 1 minuto a 14,000 rpm a 4°C (Se observó cuidadosamente la localización del pellet pues a veces se encontró en las paredes) Se decantó el sobrenadante y se quitó el exceso con una micropipeta. Se dejó secar.



7. Se adicionó 600 µl de Etanol al 70% hasta despegar el pellet y se agitó vigorosamente en el vortex. Se centrifugó 1 minuto a 14,000 rpm a 4°C. Se decantó y se dejó secar completamente.
8. Finalmente, se hidrató con 200 µl de DNA Rehydratation Solution y se almacenó a -80°C.

7.6.4. Cuantificación de DNA

Después de que el DNA se aisló se determinó la cantidad y calidad. Las muestras de DNA refrigeradas se incubaron durante una hora en el Thermomixer confort 5355 Marca eppendorf y se centrifugaron en la centrifuga 5415 C eppendorf para su posterior cuantificación. La cuantificación de DNA se realizó con el espectrofotómetro modelo Nanodrop 2000 sitio donde se valoró la calidad y cantidad del DNA obtenido durante el proceso de extracción y purificación del DNA. Se colocaron 2 µl de solución de rehidratación de DNA para el blanco y luego 2 µl de cada una de muestras. Una vez realizada la cuantificación se realizaron diluciones de las muestras llevándolas a una concentración de 50 ng. El DNA restante se guardó en refrigeración nuevamente.

7.6.5. Genotipificación del SNP rs2228145 del gen *IL6R*

La genotipificación del SNP rs2228145 (154454494 en GRCh38) del gen *IL-6R* se analizó en todos los sujetos mediante el uso del sistema QuantStudio™ 5 Real-Time PCR System, 96-well y el software Design and Analysis Software Version 2.6 de applied biosystems. Se utilizó la sonda C_161706664 (ThermoFisher). [VIC/FAM]: AATTTTTTTTTTAACTAGTGCAAG[C/A]TTCTTCTTCAGTACCACTGCCACA
Como control de calidad se realizarán duplicados ciegos aleatorios (Garbers et al, 2014).

7.7. Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizarán con la versión 20.0 del software estadístico SPSS. Las descripciones de las características demográficas y clínicas se presentarán con frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y con medias y desviaciones estándar para las variables continuas. Las correlaciones de los niveles de IL-6 y la distribución genotípica y alélica entre los grupos se realizaron utilizando



análisis de varianza y t student. Esto porque, la literatura mostró que los niveles de IL6 pueden variar según la edad. El nivel de significancia será $p < 0.05$.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



8. RESULTADOS

8.1. Descripción de grupos de comparación

La población de estudio incluyó un total de 146 sujetos, los cuales se dividieron en cuatro grupos (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de la población de estudio de estudio.

<u>Con trastornos psiquiátricos</u>		<u>Sin trastornos psiquiátricos</u>	
Con COVID-19	Sin COVID-19	Con COVID-19	Sin COVID-19
31 sujetos COV (+) PSI (+)	31 sujetos COV (-) PSI (+)	31 sujetos COV (+) PSI (-)	53 sujetos COV (-) PSI (-)

8.2. Características sociodemográficas de los participantes

El grupo con una edad promedio mayor fue el COV (+) PSI (+) con 48.64 ± 14.46 años, seguido del grupo COV (-) PSI (-) con 43.38 ± 9.53 , el grupo COV (-) PSI (+) con 41.45 ± 13.39 y el grupo COV (+) PSI (-) con 39.74 ± 12.94 ($p=0.03$). Adicionalmente, la mayoría de nuestros sujetos con trastorno psiquiátrico (grupo COV (+) PSI (+) COV (-) PSI (+)) eran solteros en comparación con los grupos sin trastorno psiquiátrico (grupo COV (-) PSI (-) COV (+) PSI (-)); $p<0.001$.



Tabla 2. Características socio-demográficas de los grupos de estudio.

Variable	COV (+) PSI (+) N=31	COV (+) PSI (-) N=31	COV (-) PSI (+) N=53	COV (-) PSI (-) N=31	χ^2/f	p
Edad (media)	48.64±14.46	39.74±12.94	41.45±13.39	43.38±9.53	2.93	0.03
Sexo (%)						
Hombres	19 (61.29)	14 (45.16)	27 (50.94)	22 (70.96)	5.20	0.15
Mujeres	12 (38.71)	17 (54.84)	26 (49.06)	9 (29.04)		
Estado civil (%)						
Sin pareja	29 (93.54)	14 (45.17)	41 (77.35)	7 (22.59)	52.94	<0.001
Con pareja	2 (6.46)	17 (54.83)	12 (22.65)	24 (77.41)		
Nivel de Educación (%)						
<6 años de escolaridad	3 (25.81)	3 (9.68)	10 (18.87)	0	6.68	0.03
>6 años de escolaridad	23 (74.19)	28 (90.32)	43 (81.13)	31 (100)		
Ocupación (%)						
Desempleado	17 (54.83)	17 (54.83)	29 (64.44)	7 (22.59)	83.28	<0.001
Empleo	14 (45.17)	14 (45.17)	16 (35.56)	24(77.41)		

COV (+) PSI (-): Positivos a COVID-19 no psiquiátricos, COV (+) PSI (+): Positivos a COVID-19 con trastornos psiquiátricos, COV (-) PSI (+): Negativos a COVID-19 con trastornos psiquiátricos, COV (-) PSI (-): Negativos a COVID-19 no psiquiátricos.

8.3. Características clínicas de los pacientes con trastornos psiquiátricos de larga estancia

De acuerdo a este análisis, 6 sujetos de estudio en el grupo COV (+) PSI (+) fueron diagnosticados Diabetes tipo 2, seguido de 5 pacientes con hipertensión arterial (HTA). Por otro lado, el grupo COV (-) PSI (+) solo presento un diagnóstico con HTA y uno con Diabetes tipo 2. El análisis estadístico mostro una diferencia estadísticamente



significativa para ambos diagnósticos; HTA ($p=0.006$) y Diabetes tipo 2 ($p=0.005$). Cabe resaltar, que el grupo COV (+) PSI (+) fueron pacientes que tuvieron un promedio 20.81 ± 14.24 años hospitalizados; por cual a estos sujetos se consideran de larga estancia; (Tabla 3).

Tabla 3. Datos clínicos de los grupos de pacientes psiquiátricos.

Variable	COV (+) PSI (+) N=31	COV (-) PSI (+) N=53	χ ² /f	p
Comorbilidades (%)				
Si	12 (47.8)	2 (3.78)	7.58	0.006
No	19 (61.29)	51(96.22)	7.81	0.005
Uso de sustancias (%)				
Alcohol: si	6 (42.86)	11 (45.83)	0.02	0.87
Consumo de cannabis: sí	4 (28.57)	3 (12.51)	1.34	0.24
Uso de cigarrillos: sí	4 (28.57)	10 (41.66)	0.50	0.47
Tiempo de hospitalización en años (M)	20±14.11	0.68±0.98		
Edad de inicio (M)	22.13±9.62	29.19±11.80		

COV (+) PSI (+): Positivos a COVID-19 con trastornos psiquiátricos, COV (-) PSI (+): Negativos a COVID-19 con trastornos psiquiátricos.



8.4. Diagnóstico psiquiátrico de los pacientes con trastornos psiquiátricos de larga estancia

De los 31 sujetos incluidos en el grupo COV (+) PSI (+), la mayoría fueron diagnosticados con trastornos orgánicos (n=17; 54.84%); (Tabla 4). Con respecto a los 53 pacientes del grupo COV (-) PSI (+), fueron diagnosticados con Esquizofrenia y psicosis (n=38; 71.7%) y Trastornos del estado de ánimo (n=15; 28.3%). El análisis estadístico reportó una $p < 0.001$.

Tabla 4. Diagnósticos clínicos de los grupos psiquiátricos

Desordenes psiquiátricos n (%)	COV (+) PSI (+) N=31	COV (-) PSI (+) N=53	□ 2/f	p
Esquizofrenia y psicosis	8 (25.81)	38 (71.7)	54.37	<0.001
Trastornos del estado de ánimo	0	15 (28.3)		
Trastornos relacionados con el estrés	1 (3.23)	0		
Trastornos relacionados con sustancias	5 (16.12)	0		
Discapacidad intelectual	17 (54.84)	0		

COV (+) PSI (+): Positivos a COVID-19 con trastornos psiquiátricos, COV (-) PSI (+): Negativos a COVID-19 con trastornos psiquiátricos.

8.5. Tratamiento farmacológico de los pacientes con trastornos psiquiátricos de larga estancia

De acuerdo al análisis del tratamiento farmacológico, los fármacos más utilizados en ambos grupos psiquiátricos fueron los antipsicóticos atípicos, seguidos de las benzodiacepinas. Cabe resaltar, que el grupo COV (+) PSI (-) tenía mayor tratamiento



farmacológico de neurobiológicos. El análisis estadístico fue significativo ($p=0.039$) (Tabla 5).

Tabla 5. Tratamiento farmacológico de los grupos con trastornos psiquiátricos

Tratamiento farmacológico	COV (+) PSI (+) Pacientes/ total	COV (-) PSI (+) Pacientes/ total	□2/f	p
Antipsicóticos Atípicos	25/31	28/53	10.04	0.039
Antipsicóticos. Típicos	6/31	3/53		
Benzodiacepinas	12/31	14/53		
Antidepresivo	7/31	7/53		
Neurobiológicos	17/31	3/53		

COV (+) PSI (+): Positivos a COVID-19 con trastornos psiquiátricos, COV (-) PSI (+): Negativos a COVID-19 con trastornos psiquiátricos.

8.6. Sintomatología por SARS-CoV-2

En cuanto a los resultados obtenidos. Los pacientes psiquiátricos con COVID-19 fueron monitoreados desde su primer análisis positivo a COVID-19 hasta que se convirtió en negativo. Ninguno de los participantes presentó síntomas físicos; durante todo el período de infección permanecieron asintomáticos.

Sin embargo, el grupo sin trastornos psiquiátricos con COVID-19 en los dos meses de monitoreo los principales síntomas clínicos fueron: dolor de cabeza (80.65%), artralgias (45.16%), fiebre (45.16%), tos (35.48%), mialgias (32.25%) diarrea (22.58%). De igual manera el análisis de no reveló diferencias entre los niveles de IL-6 asociado a los síntomas Tabla 6.



Tabla 6. Sintomatología de los pacientes del grupo COV (+) PSI (-)

Síntoma	Niveles de IL-6	COV (+) PSI (-) N (%)	F	p
Dolor de cabeza	0.50±0.26	25 (80.65)	0.3989	0.8460
Fiebre	0.56±0.50	14 (45.16)		
Artralgias	0.56±0.43	14 (45.16)		
Tos	0.51±0.27	11 (35.48)		
Mialgias	0.51±0.26	10 (32.25)		
Diarrea	0.29±0.20	7 (22.58)		

8.6. Niveles de IL-6 de los pacientes con trastornos psiquiátricos de larga estancia

Se compararon los niveles de IL-6 en muestras de suero en los diferentes grupos de estudio. Los valores de citocinas fueron más altos en pacientes del grupo COV (+) PSI (+) con 2.01±1.70 pg/mL, seguido del grupo COV (+) PSI (-) con 1.30±0.76 pg/mL.

Tabla 7. Niveles de IL-6 en los grupos de estudio

Grupo (media)	n	Edad	IL-6 (pg/mL)	gl	t	p
COV (-) PSI (-)	31	43.38±9.53	1.21±0.63	Grupo de referencia		
COV (+) PSI (+)	31	48.65±14.46	2.01±1.70	38.18	2.42	0.01
COV (+) PSI (-)	31	39.74±12.94	1.30±0.76	58	3.14	0.06
COV (-) PSI (+)	53	41.45±13.39	1.28±0.56	56.89	0.50	0.61

COV (+) PSI (-): Positivos a COVID-19 no psiquiátricos, COV (+) PSI (+): Positivos a COVID-19 con trastornos psiquiátricos, COV (-) PSI (+): Negativos a COVID-19 con trastornos psiquiátricos, COV (-) PSI (-): Negativos a COVID-19 no psiquiátricos.



Asimismo, el grupo COV (-) PSI (+) con 1.28 ± 0.56 pg/mL y el grupo COV (-) PSI (-) con 1.21 ± 0.63 pg/mL. El análisis estadístico de la distribución de los niveles séricos de IL-6 se ajustó en base a la edad, el cual no reveló asociación significativa ($p \geq 0.05$) (Tabla 7)

8.7. Genotipificación

8.7.1. Equilibrio de Hardy-Weinberg

Después de examinar las características socio-demográficas de la población se evaluó el equilibrio de Hardy-Weinberg en la distribución de la frecuencia genotípica del polimorfismo rs2228145 de los 146 individuos tabasqueños; el cual cumplió con los criterios dentro del equilibrio ($\chi^2=0.135$, $p=0.057$).

8.7.2. Distribución genotípica de los grupos de estudio

Al realizar el análisis de genotipificación se observó una mayor frecuencia del genotipo C-A en la población de estudio seguido del genotipo A-A y por último el C-C. En cuanto a la distribución del alelo, la mayor distribución se observó para el alelo A; (Tabla 8).

Tabla 8. Genotipos y alelos de los sujetos de estudio

Genotipos	Frecuencia	Alelos	Frecuencia
C-A	0.6164	A	0.5273
A-A	0.2191	C	0.4727
C-C	0.1645		
Total	1	Total	1

8.7.3. Distribución genotípica y alélica en los grupos de estudio.

De acuerdo con el análisis de datos genotípicos y alélicos en los grupos de estudio, se observó una mayor distribución del genotipo CA en todos los grupos de estudio. Por otro lado, se observó que la distribución del alelo A era mayor en todos los grupos menos en el COV (-) PSI (-) y en el COV (+) PSI (-) el cual, tenía los mismos valores



para ambos alelos. Sin embargo, el análisis estadístico no mostro diferencias significativas (Tabla 9).

Tabla 9. Genotipos y alelos en base a los grupos de estudio

Genotipo	Grupo				x ²	gl	p
	COV (+) PSI (+)	COV (+) PSI (-)	COV (-) PSI (+)	COV (-) PSI (-)			
C-A	19 (0.62)	19 (0.62)	32 (0.60)	20 (0.65)	1.77	6	0.93
A-A	7 (0.22)	6 (0.19)	14 (0.26)	5 (0.16)			
C-C	5 (0.16)	6 (0.19)	7 (0.14)	6 (0.19)			
Total	31 (1)	31 (1)	53 (1)	31 (1)			
Alelo							
A	33 (0.53)	31 (0.50)	60 (0.56)	30 (0.48)	1.29	3	0.72
C	29 (0.47)	31 (0.50)	46 (0.44)	32 (0.52)			
Total	62 (1)	62 (1)	106 (1)	62 (1)			

COV (+) PSI (-): Positivos a COVID-19 no psiquiátricos, COV (+) PSI (+): Positivos a COVID-19 con trastornos psiquiátricos, COV (-) PSI (+): Negativos a COVID-19 con trastornos psiquiátricos, COV (-) PSI (-): Negativos a COVID-19 no psiquiátricos.

8.7.4. Asociación de genotipos por niveles de IL-6

Para observar la relación del genotipo con los niveles de IL-6, se distribuyeron los niveles de IL-6 de acuerdo a los genotipos analizados. En cuanto a nuestro grupo de sujetos con trastorno psiquiátrico de larga estancia COV (+) PSI (+), el genotipo AA presento aproximadamente más niveles de IL-6 séricas (3.52 ± 2.74) que el genotipo CC (1.16 ± 0.50) (Tabla 10). El análisis estadístico no mostro alguna significancia estadística ($p \geq 0.05$).



Tabla 10. Niveles de IL-6 en base a genotipos.

Grupo	Genotipo	IL-6 (pg/mL)	gl	t	p
COV (-) PSI (-)	C-A	1.27±0.66	Grupo de referencia		
	A-A	1.38±0.80			
	C-C	0.89±0.20			
COV (+) PSI (+)	C-A	1.75±1.29	37	1.48	0.14
	A-A	3.52±2.74	9	1.66	0.12
	C-C	1.16±0.50	9	1.19	0.26
COV (+) PSI (-)	C-A	1.52±0.37	37	4.30	0.06
	A-A	1.63±0.38	9	2.03	0.07
	C-C	0.42±0.28	10	3.29	0.09
COV (-) PSI (+)	C-A	1.25±0.54	50	0.13	0.88
	A-A	1.26±0.48	17	0.39	0.69
	C-C	1.50±0.78	11	1.84	0.09

COV (+) PSI (-): Positivos a COVID-19 no psiquiátricos, COV (+) PSI (+): Positivos a COVID-19 con trastornos psiquiátricos, COV (-) PSI (+): Negativos a COVID-19 con trastornos psiquiátricos, COV (-) PSI (-): Negativos a COVID-19 no psiquiátricos.

8.7.5. Asociación de portadores alélicos por niveles de IL-6

Se analizaron los niveles de IL-6 agrupados de acuerdo a los portadores alélicos para observar si existe alguna relación. En ese sentido, en el grupo COV (+) PSI (+), los portadores A mostraron niveles elevados de IL-6 (2.18±1.80) en comparación con portadores C (1.63±1.18). Los resultados revelan el mismo patrón para el grupo COV (+) PSI (-) y COV (-) PSI (-). Por último, el grupo COV (-) PSI (+) mostro niveles mayores en portadores C en comparación que el A, aunque los valores son similares (Tabla 10). El análisis estadístico no mostro un resultado estadísticamente significativo en ninguno de los grupos ($p \geq 0.05$).



Tabla 11. Niveles de IL-6 en base a portadores alélicos

Grupo	Alelo	IL-6 (pg/mL)	gl	t	p
COV (-) PSI (-)	A	1.29±0.68	Grupo de referencia		
	C	1.18±0.61			
COV (+) PSI (+)	A	2.18±1.80	49	2.29	0.02
	C	1.63±1.18	48	0.69	0.09
COV (+) PSI (-)	A	1.55±0.37	48	4.79	0.08
	C	1.49±0.34	47	4.71	0.45
COV (-) PSI (+)	A	1.49±1.67	69	0.55	0.58
	C	1.29±0.59	62	0.71	0.47

COV (+) PSI (-): Positivos a COVID-19 no psiquiátricos, COV (+) PSI (+): Positivos a COVID-19 con trastornos psiquiátricos, COV (-) PSI (+): Negativos a COVID-19 con trastornos psiquiátricos, COV (-) PSI (-): Negativos a COVID-19 no psiquiátricos.



9. DISCUSIÓN

9.1. Distribución genotípica y alélica de los grupos de estudio

De acuerdo con los análisis genéticos, la población del grupo COV (+) PSI (+) mostro una distribución menor del genotipo CC, aunque no fue significativo, estos resultados concuerdan con los reportados en otros estudios de población psiquiátrica, los cuales dan la pauta inicial, la cual podría mostrarnos el por qué los pacientes de este grupo no presentaron sintomatología alguna (Sundaresh, *et al.*, 2019). Aunque, no se encontraron diferencias significativas en los datos obtenidos, la distribución del alelo A en el grupo COV (-) PSI (+) aparentemente fue mayor que la distribución del alelo C. De este modo, se observa una mayor distribución del alelo A en los grupos psiquiátricos, en comparación con los otros grupos como. Por ejemplo, el grupo COV (-) PSI (-) donde la distribución del alelo C predomino, no se observaron diferencias significativas. Estas diferencias son de interés debido a que no concuerdan a lo observado en otros estudios como el de Wypasek y colaboradores en 2014, donde en una población de 284 pacientes, reportaron una distribución menor del genotipo CC (19,4%) en comparación con los otros dos genotipos CA (37,0%) y AA (43,7%) (Wypasek, *et al.*, 2014). En otro ejemplo, Topchieva y colaboradores en 2020, observaron una menor distribución del alelo C en los grupos de estudio de casos y controles con 37.5% y 35.4%; respectivamente (Topchieva, *et al.*, 2020). Por lo tanto, es posible que la distribución del alelo C en población mexicana sea mayor para personas sin trastornos psiquiátricos, lo cual puede estar asociado a una mayor captación de IL-6 en los individuos. En ese sentido, podemos suponer que la distribución genotípica y alélica pueden verse influenciadas por el fenotipo clínico característico de los pacientes psiquiátricos de larga estancia. Un ejemplo de esto es el trabajo de Kapelski y colaboradores que, en una población con esquizofrenia, reportaron una frecuencia de 37.5% para el genotipo CC, sin embargo, la población sana mostro datos inversos al observar una distribución del 45.9% (Kapelski, P, *et al.*, 2015). Por tanto, es necesario dilucidar cuales son los factores que pueden influir en los niveles de IL-6 de estos pacientes. Ciertos estudios, han evaluado la importancia del factor genético en las poblaciones, Por ejemplo, Revez y colaboradores, en una muestra de población australiana, identifico que la variante rs2228145 del gen *IL6R*,



pueden influir en los niveles de transcripción del receptor y directamente alterar los niveles de IL-6 en sangre (Revez, *et al.*, 2013). En otro estudio, se encontró que distintos polimorfismos analizados relacionados con el tratamiento anti-IL-6, pueden influir en la respuesta a los fármacos al alterar los niveles de transcripción del receptor de IL-6 (Perricone, *et al.*, 2020). Aunque, es necesario observar esta distribución y su asociación con los niveles de IL-6.

9.2. Niveles de IL-6 de los grupos de estudio

De acuerdo a nuestros resultados se observó una diferencia significativa en cuanto a los niveles de IL-6 del grupo COV (+) PSI (+) vs COV (-) PSI (-). También, nuestros resultados muestran una media más elevada para los grupos COV (+) PSI (+) y COV (+) PSI (-) con 2.01 ± 1.70 y 1.30 ± 0.76 respectivamente, en comparación con los grupos negativos a COVID-19. Estos resultados concuerdan con los observados en estudios que evalúan los niveles de IL-6 en pacientes positivos a SARS-CoV-2 y en los cuales, se observa una tendencia en niveles elevados de esta interleucina (Herold, *et al.*, 2020, Han, *et al.*, 2020, Thomas, *et al.*, 2020, Tang, *et al.*, 2020). Por otro lado, los grupos con pacientes psiquiátricos tuvieron una media más alta con 2.01 ± 1.70 para el grupo COV (+) PSI (+) y 1.28 ± 0.56 para el grupo COV (-) PSI (+), en comparación con los grupos no psiquiátricos, estos datos se han observado en otras poblaciones estudiadas (Subbanna, *et al.*, 2020, da Silva Chaves, *et al.*, 2020). Aunado a lo anterior, los niveles de IL-6 observados en nuestro trabajo se encuentran por debajo de los reportados en otros estudios (American Association of Neurological Surgeons, 2018, Martínez-Fierro, *et al.*, 2019, Ávila-Nava, *et al.*, 2021). Sin embargo, no se observó una asociación entre los síntomas y los niveles de IL-6 en nuestro estudio, a pesar de que otros estudios si lo han reportado. Es posible que, aparte del diagnóstico psiquiátrico y la infección por SARS-CoV-2, existan ciertos factores que puedan alterando los niveles de IL-6 en los grupos de estudio.

9.3. Niveles de IL-6 y análisis genético.

Partiendo de la premisa de que ciertos factores pueden influir en los niveles de IL-6 y que la variante rs2228145, la cual, se ha asociado a cambios en la expresión puede



estar influyendo en los niveles de IL-6 (Smieszek, *et al.*, 2021, Karcioğlu, *et al.*, 2021). En primera instancia, se compararon los genotipos de los grupos de estudio en base a los niveles de IL-6. Nuestros resultados muestran que los portadores del genotipo CC en los grupos de comparación COV (+) PSI (+), COV (+) PSI (-) y COV (-) PSI (-), presentan niveles más bajos de IL-6 en comparación con los otros genotipos. En ese sentido, se decidió realizar un análisis de portadores alélicos, y se observó que los grupos COV (+) PSI (+), COV (+) PSI (-) y COV (-) PSI (-), presentaban niveles más bajos de IL-6. Estos resultados difieren de los reportados en la literatura, ya que, ciertos estudios han encontrado niveles elevados de IL-6 en portadores del genotipo CC y alelo C, presentan niveles más elevados de IL-6 que otros genotipos (Rafiq, *et al.*, 2007, Szpakowicz, *et al.*, 2017, Topchieva, *et al.*, 2018, Cavieres, *et al.*, 2019). Por lo tanto, es posible que existan factores que puedan estar interactuando entre sí en nuestra población y alterar los niveles de IL-6 en los individuos. Una posible explicación a la ausencia de sintomatología presentada en el grupo COV (+) PSI (+), es que el alelo C puede regular la expresión del receptor IL-6R en subconjuntos de células inmunes específicas, esto da como resultado una señalización alterada de IL-6 y una menor capacidad de respuesta de las células a IL-6 (Ferreira, *et al.*, 2013, Khandaker, *et al.*, 2018). Por otro lado, esta variante se ha asociado a la protección de otras enfermedades al disminuir los niveles de PCR (IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration, 2012, Swerdlow, *et al.*, 2012). Existe la posibilidad de que exista un efecto antiinflamatorio aguas abajo de IL-6 al disminuir los niveles de PCR. También, se ha propuesto que los niveles ciertos factores proinflamatorios como los es la IL-6 entre otras, están asociados a la severidad de la infección por SARS-CoV-2 (Tufan, *et al.*, 2020, Kempuraj, *et al.*, 2020, Gao, *et al.*, 2021). Sin embargo, los análisis del presente estudio no mostraron una asociación entre los niveles de IL-6, el genotipo y los síntomas por COVID-19. Es posible, que exista otro elemento, el cual, se vea implicado en alguna vía metabólica aparte de los niveles séricos de moléculas proinflamatorias que podrían estar participando. En ese sentido, algunos estudios han evaluado el efecto del tratamiento farmacológico, el cual, puede alterar los niveles de ciertas citocinas. Dentro de estos estudios se ha reportado que el tratamiento farmacológico puede disminuir los niveles de interleucinas (Wang, *et al.*, 2016; X. Y.



Zhang, *et al.*, 2009). También, se encuentran estudios reportando un aumento de interleucinas provocado por el tratamiento farmacológico (Azizi, *et al.*, 2019; Ding, *et al.*, 2014). En conjunto, estos resultados con un ejemplo, de la modulación que puede causar el tratamiento farmacológico no solo en los niveles de IL-6, ya que también puede alterar los niveles de otras moléculas. Por ejemplo, puede producir cambios en niveles de IL-8 e IL-1 β , provocando cambios en la expresión de BDNF y TGF- β 1 (Wang, *et al.*, 2016). Sin embargo, a pesar de los resultados obtenidos, el mecanismo por el cual actúan no se ha esclarecido por completo. Una posible explicación para estos resultados, se encuentra en la epigenética, ya que, se sabe que los mecanismos que regulan la expresión de los genes pueden ser modificables por factores epigenéticos (Zhao, *et al.*, 2020, Zhang, *et al.*, 2020). En ese sentido, la evidencia reporta que la región promotora del gen de IL-6 se encuentra hipermetilada después del tratamiento farmacológico con antipsicóticos, alterando la expresión del gen de la interleucina (Venugopal, *et al.*, 2018). Es posible que el conjunto de estos factores, más otros que aún no hayan sido estudiados, estén alterando los niveles de IL-6 en nuestros grupos de estudio.

Una posible explicación a los resultados observados en el presente trabajo es el efecto del tratamiento farmacológico característico de los pacientes con trastornos psiquiátricos, pues, se ha observado que los fármacos antipsicóticos como el haloperidol o la risperidona pueden ocasionar cambios en la metilación del ADN, realizando modificaciones en sitios alejados de los promotores de genes como los receptores HTR2A y DRD2, lo cual, afectaría la expresión de los mismos. Sin embargo, el mecanismo de acción aún no está del todo claro, aunque es posible que los cambios de metilación puedan ser inducidos por el antagonismo de estos receptores. Por otro lado, Aunque los complejos de receptores de señalización clásica y trans activan vías de señalización intracelular similares, varios estudios han sugerido que la señalización clásica es necesaria para los efectos antiinflamatorios y regenerativos de IL-6, mientras que la señalización trans de IL-6 promueve respuestas proinflamatorias. De acuerdo a lo anterior, el genotipo CC del polimorfismo rs2228145 se ha asociado a cambios en la expresión del receptor al aumentar la expresión del receptor en sangre, el cual se ha asociado a una actividad proinflamatoria. A diferencia del genotipo AA, el cual se ha

observado que portar dos copias del mismo puede disminuir la actividad del receptor. Aunado a lo anterior, es posible que, aunque se presente la infección por SARS-CoV-2 los niveles elevados de IL-6 que puedan presentar los pacientes no se vean reconocidos en su mayoría por las células al poseer copias del genotipo A.

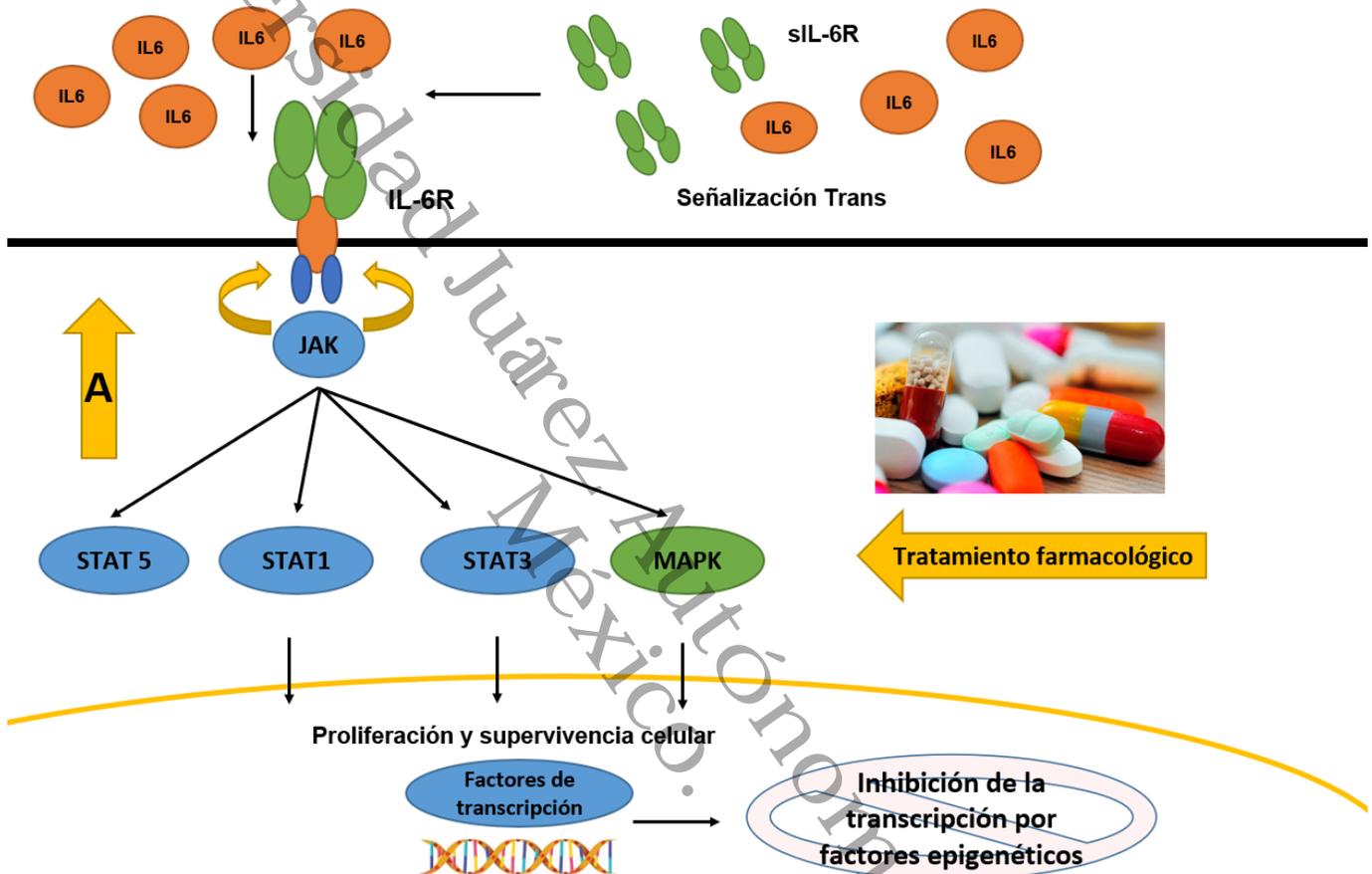


Figura 9. Posible explicación del efecto farmacológico sobre los efectos de la IL-6 y la participación del alelo A del polimorfismo rs2228145.

Por último, una de las principales limitaciones del presente estudio es el número de sujetos reclutados para el estudio. Sin embargo, el proyecto cuenta con la evaluación de diferentes tipos de fenotipos clínicos que pudieran tener influencia sobre los niveles de IL-6 o la distribución genotípica del gen.



10. CONCLUSIÓN

Aunque la IL-6 es propuesta como un marcador predictivo de la severidad de los síntomas por COVID-19 en otras poblaciones, en nuestra muestra no se observaron diferencias significativas. Derivado, de esto puede considerarse que la ausencia de sintomatología por SARS-CoV-2 en los pacientes mexicanos de larga estancia es debido a otra vía. En este sentido, se sugiere realizar estudios de epigenética que validen el posible efecto protector de los pacientes psiquiátricos de larga estancia con COVID-19.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



11. REFERENCIAS

1. Hui, D. S., Azhar, E. I., Madani, T. A., Ntoumi, F., Kock, R., Dar, O., ... & Zumla, A. (2020). The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health—The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International Journal of Infectious Diseases*, 91, 264-266.
2. Wu, J. T., Leung, K., & Leung, G. M. (2020). Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *The Lancet*, 395(10225), 689-697.
3. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., ... & Niu, P. (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*.
4. Kim, D., Lee, J. Y., Yang, J. S., Kim, J. W., Kim, V. N., & Chang, H. (2020). The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. *Cell*, 181(4), 914–921.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.011>
5. Wang, M. Y., Zhao, R., Gao, L. J., Gao, X. F., Wang, D. P., & Cao, J. M. (2020). SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 587269.
6. V'kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H., & Thiel, V. (2021). Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature reviews. Microbiology*, 19(3), 155–170. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>
7. Kumar, A., Prasoon, P., Kumari, C., Pareek, V., Faiq, M. A., Narayan, R. K., Kulandhasamy, M., & Kant, K. (2021). SARS-CoV-2-specific virulence factors in COVID-19. *Journal of medical virology*, 93(3), 1343–1350. <https://doi.org/10.1002/jmv.26615>
8. Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z. L. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature reviews. Microbiology*, 19(3), 141–154. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
9. Mittal, A., Manjunath, K., Ranjan, R. K., Kaushik, S., Kumar, S., & Verma, V. (2020). COVID-19 pandemic: Insights into structure, function, and hACE2



- receptor recognition by SARS-CoV-2. *PLoS pathogens*, 16(8), e1008762.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008762>
10. Xu, X., Chen, P., Wang, J., Feng, J., Zhou, H., Li, X., ... & Hao, P. (2020). Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Science China Life Sciences*, 63(3), 457-460.
 11. Ahmed, S. F., Quadeer, A. A., & McKay, M. R. (2020). Preliminary identification of potential vaccine targets for the COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) based on SARS-CoV immunological studies. *Viruses*, 12(3), 254.
 12. Shi, H., Han, X., Jiang, N., Cao, Y., Alwalid, O., Gu, J., ... & Zheng, C. (2020). Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*.
 13. Yuki, K., Fujiogi, M., & Koutsogiannaki, S. (2020). COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical immunology*, 108427.
 14. Wang, Q., Zhang, Y., Wu, L., Niu, S., Song, C., Zhang, Z., Lu, G., Qiao, C., Hu, Y., Yuen, K. Y., Wang, Q., Zhou, H., Yan, J., & Qi, J. (2020). Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell*, 181(4), 894–904.e9.
 15. Harrison, A. G., Lin, T., & Wang, P. (2020). Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends in immunology*, 41(12), 1100–1115.
 16. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., ... & Guan, L. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*.
 17. Lu, X., Zhang, L., Du, H., Zhang, J., Li, Y. Y., Qu, J., ... & Wu, C. (2020). SARS-CoV-2 infection in children. *New England Journal of Medicine*, 382(17), 1663-1665.
 18. Schütz, D., Ruiz-Blanco, Y. B., Münch, J., Kirchhoff, F., Sanchez-Garcia, E., & Müller, J. A. (2020). Peptide and peptide-based inhibitors of SARS-CoV-2 entry. *Advanced drug delivery reviews*, 167, 47–65.
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.11.007>



19. Li, X., Xu, S., Yu, M., Wang, K., Tao, Y., Zhou, Y., ... & Zhang, C. (2020). Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 in patients in Wuhan. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.
20. Kim, J. S., Lee, J. Y., Yang, J. W., Lee, K. H., Effenberger, M., Szpirt, W., Kronbichler, A., & Shin, J. I. (2021). Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics*, 11(1), 316–329. <https://doi.org/10.7150/thno.49713>
21. Luo, X. H., Zhu, Y., Mao, J., & Du, R. C. (2021). T cell immunobiology and cytokine storm of COVID-19. *Scandinavian journal of immunology*, 93(3), e12989. <https://doi.org/10.1111/sji.12989>
22. Pedersen, S. F., & Ho, Y. C. (2020). SARS-CoV-2: a storm is raging. *The Journal of clinical investigation*, 130(5), 2202–2205.
23. Blanco-Melo, D., Nilsson-Payant, B. E., Liu, W. C., Uhl, S., Hoagland, D., Møller, R., Jordan, T. X., Oishi, K., Panis, M., Sachs, D., Wang, T. T., Schwartz, R. E., Lim, J. K., Albrecht, R. A., & tenOever, B. R. (2020). Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*, 181(5), 1036–1045.e9.
24. Bello-Chavolla, O. Y., Bahena-Lopez, J. P., Antonio-Villa, N. E., Vargas-Vázquez, A., González-Díaz, A., Márquez-Salinas, A., ... & Aguilar-Salinas, C. A. (2020). Predicting mortality due to SARS-CoV-2: A mechanistic score relating obesity and diabetes to COVID-19 outcomes in Mexico. *medRxiv*.
25. Suárez, V., Quezada, M. S., Ruiz, S. O., & De Jesús, E. R. (2020). Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 febrero al 30 de abril de 2020. *Revista Clínica Española*.
26. Rose-John S. (2012). IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6. *International journal of biological sciences*, 8(9), 1237–1247. <https://doi.org/10.7150/ijbs.4989>.
27. Heinrich, P. C., Behrmann, I., Haan, S., Hermanns, H. M., Müller-Newen, G., & Schaper, F. (2003). Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *The Biochemical journal*, 374(Pt 1), 1–20. <https://doi.org/10.1042/BJ20030407>



28. Bojdani, E., Rajagopalan, A., Chen, A., Gearin, P., Olcott, W., Shankar, V., ... & Festin, F. E. D. (2020). COVID-19 Pandemic: Impact on Psychiatric Care in the United States, a Review. *Psychiatry Research*, 113069.
29. Xiang, Y. T., Zhao, Y. J., Liu, Z. H., Li, X. H., Zhao, N., Cheung, T., & Ng, C. H. (2020). The COVID-19 outbreak and psychiatric hospitals in China: managing challenges through mental health service reform. *International journal of biological sciences*, 16(10), 1741.
30. Percudani, M., Corradin, M., Moreno, M., Indelicato, A., & Vita, A. (2020). Mental health services in Lombardy during COVID-19 outbreak. *Psychiatry Research*, 112980.
31. Li, L. (2020). Challenges and priorities in responding to COVID-19 in inpatient psychiatry. *Psychiatric Services*, appi-ps.
32. Tiihonen, J., Mittendorfer-Rutz, E., Majak, M., Mehtälä, J., Hoti, F., Jedenius, E., ... & Taipale, H. (2017). Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia. *JAMA psychiatry*, 74(7), 686-693.
33. Carbon, M., & Correll, C. U. (2014). Clinical predictors of therapeutic response to antipsychotics in schizophrenia. *Dialogues in clinical neuroscience*, 16(4), 505.
34. Duarte, V., & de Migliorisi, L. Z. (2019). Caracterización clínica y demográfica de la hospitalización psiquiátrica infantojuvenil en un hospital general. *Pediatría (Asunción): Organo Oficial de la Sociedad Paraguaya de Pediatría*, 46(2), 90-96.
35. González García, G. M. (2019). Características Clínico Epidemiológicas de la esquizofrenia en pacientes atendidos en el Hospital Belén de Trujillo, 2008-2018.
36. Barker, M. J., Leyton, F., Stojanova, J., Briceño, M., Dueñas, L. A., & Arancibia, M. (2020). A cross-sectional study on the characteristics and factors associated with the clinical course of child and adolescent patients hospitalized in a public child and adolescent psychiatric unit of Chile. *Medwave*, 20(2).
37. Calegaro, V. C., Zatti, C., Bastos, A. G., & Freitas, L. H. M. (2019). Suicidal patients in a psychiatric emergency unit: clinical characteristics and aggression profile. *Trends in psychiatry and psychotherapy*, 41(1), 9-17.



38. Torrontegui, S. M. V., Pérez, D. M. D., Ulloa, R. M., Milián, P. E. R., Jiménez, A. Y., & Domínguez, R. P. (2019). Caracterización sociodemográfica y clínica de pacientes con triple diagnóstico en psiquiatría en el municipio Ciego de Ávila. *MediCiego*, 25(3).
39. Correll, C. U., Brevig, T., & Brain, C. (2019). Patient characteristics, burden and pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: results from a survey of 204 US psychiatrists. *BMC psychiatry*, 19(1), 362.
40. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cheng, Z. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506.
41. Sun, D., Li, H., Lu, X. X., Xiao, H., Ren, J., Zhang, F. R., & Liu, Z. S. (2020). Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World Journal of Pediatrics*, 1-9.
42. Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., & Song, J. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive care medicine*, 46(5), 846-848.
43. Chakraborty, C., Sharma, A. R., Sharma, G., Bhattacharya, M., & Lee, S. S. (2020). SARS-CoV-2 causing pneumonia-associated respiratory disorder (COVID-19): diagnostic and proposed therapeutic options. *European review for medical and pharmacological sciences*, 24(7), 4016–4026.
44. 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.
45. McGonagle, D., Sharif, K., O'Regan, A., & Bridgewood, C. (2020). The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmunity reviews*, 19(6), 102537.
46. Guzik, T. J., Mohiddin, S. A., Dimarco, A., Patel, V., Savvatis, K., Marelli-Berg, F. M., ... & Nicklin, S. A. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system:



- implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. Cardiovascular research.
47. Chen, Y., Klein, S. L., Garibaldi, B. T., Li, H., Wu, C., Osevala, N. M., Li, T., Margolick, J. B., Pawelec, G., & Leng, S. X. (2021). Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing research reviews*, 65, 101205. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101205>
48. Galván-Román, J. M., Rodríguez-García, S. C., Roy-Vallejo, E., Marcos-Jiménez, A., Sánchez-Alonso, S., Fernández-Díaz, C., Alcaraz-Serna, A., Mateu-Albero, T., Rodríguez-Cortes, P., Sánchez-Cerrillo, I., Esparcia, L., Martínez-Fleta, P., López-Sanz, C., Gabrie, L., Del Campo Guerola, L., Suárez-Fernández, C., Ancochea, J., Canabal, A., Albert, P., Rodríguez-Serrano, D. A., ... REINMUN-COVID Group (2021). IL-6 serum levels predict severity and response to tocilizumab in COVID-19: An observational study. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 147(1), 72–80. e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.09.018>
49. Sanli, D., Altundag, A., Kandemirli, S. G., Yildirim, D., Sanli, A. N., Saatci, O., Kirisoglu, C. E., Dikensoy, O., Murrija, E., Yesil, A., Bastan, S., Karsidag, T., Akinci, I. O., Ozkok, S., Yilmaz, E., Tuzuner, F., Kilercik, M., & Ljama, T. (2021). Relationship between disease severity and serum IL-6 levels in COVID-19 anosmia. *American journal of otolaryngology*, 42(1), 102796. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102796>
50. Gao, Y. D., Ding, M., Dong, X., Zhang, J. J., Kursat Azkur, A., Azkur, D., Gan, H., Sun, Y. L., Fu, W., Li, W., Liang, H. L., Cao, Y. Y., Yan, Q., Cao, C., Gao, H. Y., Brüggem, M. C., van de Veen, W., Sokolowska, M., Akdis, M., & Akdis, C. A. (2021). Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*, 76(2), 428–455. <https://doi.org/10.1111/all.14657>
51. Broman, N., Rantasärkkä, K., Feuth, T., Valtonen, M., Waris, M., Hohenthal, U., Rintala, E., Karlsson, A., Marttila, H., Peltola, V., Vuorinen, T., & Oksi, J. (2021). IL-6 and other biomarkers as predictors of severity in COVID-19. *Annals of medicine*, 53(1), 410–412. <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1840621>



52. Kaur, S., Bansal, Y., Kumar, R., & Bansal, G. (2020). A panoramic review of IL-6: Structure, pathophysiological roles and inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 28(5), 115327.
53. Crisafulli, S., Isgrò, V., La Corte, L., Atzeni, F., & Trifirò, G. (2020). Potential Role of Anti-interleukin (IL)-6 Drugs in the Treatment of COVID-19: Rationale, Clinical Evidence and Risks. *BioDrugs: clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*, 34(4), 415–422.
54. Cortegiani, A., Ippolito, M., Greco, M., Granone, V., Protti, A., Gregoretto, C., Giarratano, A., Einav, S., & Cecconi, M. (2021). Rationale and evidence on the use of tocilizumab in COVID-19: a systematic review. *Pulmonology*, 27(1), 52–66. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.07.003>
55. Hermine, O., Mariette, X., Tharaux, P. L., Resche-Rigon, M., Porcher, R., Ravaud, P., & CORIMUNO-19 Collaborative Group (2021). Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*, 181(1), 32–40. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6820>
56. Gupta, S., Wang, W., Hayek, S. S., Chan, L., Mathews, K. S., Melamed, M. L., Brenner, S. K., Leonberg-Yoo, A., Schenck, E. J., Radbel, J., Reiser, J., Bansal, A., Srivastava, A., Zhou, Y., Finkel, D., Green, A., Mallappallil, M., Faugno, A. J., Zhang, J., Velez, J., ... STOP-COVID Investigators (2021). Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA internal medicine*, 181(1), 41–51. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6252>
57. Topchieva, L. V., Kurbatova, I. V., Dudanova, O. P., Sokolovskaya, A. A., & Shipovskaya, A. A. (2018). IL6R Gene Polymorphic Variant rs2228145(C >A) as a Marker of Genetic Liability to Nonalcoholic Steatohepatitis in the Russian Population of Karelia. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 165(1), 64–68.
58. Revez, J. A., Bain, L., Chapman, B., Powell, J. E., Jansen, R., Duffy, D. L., ... & Boomsma, D. I. (2013). A new regulatory variant in the interleukin-6 receptor gene associates with asthma risk. *Genes & Immunity*, 14(7), 441-446.



59. Perricone, C., Conigliaro, P., Ciccacci, C., Marcucci, E., Cafaro, G., Bartoloni, E., ... & Gerli, R. (2020). The differential response to anti IL-6 treatment in COVID-19: the genetic counterpart. *Clinical and experimental rheumatology*, 38(3), 580.
60. Alizargar, J., EtemadiSh, M., Aghamohammadi, M. y Hatefi, S. (2020). Muestras de saliva como alternativa para el diagnóstico de nuevos coronavirus (COVID-19). *Revista de la Asociación Médica de Formosa = Taiwán yizhi* , 119 (7), 1234–1235..
61. Azzi, L., Carcano, G., Gianfagna, F., Grossi, P., Gasperina, DD, Genoni, A., Fasano, M., Sessa, F., Tettamanti, L., Carinci, F., Maurino , V., Rossi, A., Tagliabue, A. y Baj, A. (2020). La saliva es una herramienta confiable para detectar el SARS-CoV-2. *El diario de la infección*, 81 (1), e45 – e50.
62. To, K. K. W., Tsang, O. T. Y., Yip, C. C. Y., Chan, K. H., Wu, T. C., Chan, J. M. C., ... & Lung, D. C. (2020). Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clinical Infectious Diseases*.
63. Garbers, C., Monhasery, N., Aparicio-Siegmund, S., Lokau, J., Baran, P., Nowell, MA, Jones, SA, Rose-John, S. y Scheller, J. (2014) .El polimorfismo de un solo nucleótido rs2228145 del receptor de interleucina-6 Asp358Ala confiere un aumento de las tasas de conversión proteolítica por las proteasas ADAM. *iochimica et biophysicaacta* , 1842 (9), 1485–1494.
64. Subbanna, M., Shivakumar, V., Venugopal, D., Narayanaswamy, J. C., Berk, M., Varambally, S., ...&Debnath, M. (2020). Impact of antipsychotic medication on IL-6/stat3 signaling axis in peripheral blood mononuclear cells of drug-naive schizophrenia patients. *Psychiatry and clinicalneurosciences*, 74(1), 64-69.
65. Borges Á H, O'Connor JL, Phillips AN, Rönsholt FF, Pett S, Vjecha MJ, et al. Factors Associated With Plasma IL-6 Levels During HIV Infection. *The Journal of infectious diseases*. 2015;212(4):585-95.
66. Repo JP, Häkkinen AH, Porkka T, Häkkinen K, Kautiainen H, Kyrölä K, et al. Increased interleukin-6 and C-reactive protein levels after instrumented lumbar spine fusion in older patients. *Journal of orthopaedic surgery (Hong Kong)*. 2019;27(1):2309499019826406.



67. Herold, T., Jurinovic, V., Arnreich, C., Lipworth, B. J., Hellmuth, J. C., von Bergwelt-Baildon, M., Klein, M., & Weinberger, T. (2020). Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 146(1), 128–136.e4.
68. Han, H., Ma, Q., Li, C., Liu, R., Zhao, L., Wang, W., Zhang, P., Liu, X., Gao, G., Liu, F., Jiang, Y., Cheng, X., Zhu, C., & Xia, Y. (2020). Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 1123–1130.
69. Thomas, T., Stefanoni, D., Reisz, J. A., Nemkov, T., Bertolone, L., Francis, R. O., Hudson, K. E., Zimring, J. C., Hansen, K. C., Hod, E. A., Spitalnik, S. L., & D'Alessandro, A. (2020). COVID-19 infection alters kynurenine and fatty acid metabolism, correlating with IL-6 levels and renal status. *JCI insight*, 5(14), e140327. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140327>
70. Tang, Y., Liu, J., Zhang, D., Xu, Z., Ji, J., & Wen, C. (2020). Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Frontiers in immunology*, 11, 1708.
71. Subbanna, M., Shivakumar, V., Venugopal, D., Narayanaswamy, J. C., Berk, M., Varambally, S., Venkatasubramanian, G., & Debnath, M. (2020). Impact of antipsychotic medication on IL-6/STAT3 signaling axis in peripheral blood mononuclear cells of drug-naive schizophrenia patients. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 74(1), 64–69.
72. da Silva Chaves, S. N., Dutra Costa, B. P., Vidal Gomes, G. C., Lima-Maximino, M., Pacheco Rico, E., & Maximino, C. (2020). NOS-2 participates in the behavioral effects of ethanol withdrawal in zebrafish. *Neuroscience letters*, 728, 134952.
73. Avila-Nava, A., Cortes-Telles, A., Torres-Eraza, D., López-Romero, S., Chim Aké, R., & Gutiérrez Solis, A. L. (2021). Serum IL-6: A potential biomarker of mortality among SARS-CoV-2 infected patients in Mexico. *Cytokine*, 143, 155543.
74. Martínez-Fierro, M. L., Garza-Veloz, I., Rocha-Pizaña, M. R., Cardenas-Vargas, E., Cid-Baez, M. A., Trejo-Vazquez, F., Flores-Morales, V., Villela-Ramirez, G.



- A., Delgado-Enciso, I., Rodriguez-Sanchez, I. P., & Ortiz-Castro, Y. (2019). Serum cytokine, chemokine, and growth factor profiles and their modulation in inflammatory bowel disease. *Medicine*, 98(38), e17208.
75. From the American Association of Neurological Surgeons (AANS), American Society of Neuroradiology (ASNR), Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe (CIRSE), Canadian Interventional Radiology Association (CIRA), Congress of Neurological Surgeons (CNS), European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT), European Society of Neuroradiology (ESNR), European Stroke Organization (ESO), Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), Society of Interventional Radiology (SIR), Society of NeuroInterventional Surgery (SNIS), and World Stroke Organization (WSO), Sacks, D., Baxter, B., Campbell, B., Carpenter, J. S., Cognard, C., Dippel, D., Eesa, M., Fischer, U., Hausegger, K., Hirsch, J. A., Shazam Hussain, M., Jansen, O., Jayaraman, M. V., Khalessi, A. A., Kluck, B. W., Lavine, S., Meyers, P. M., Ramee, S., Rüfenacht, D. A., ... Vorwerk, D. (2018). Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society*, 13(6), 612–632.
76. Revez, J. A., Bain, L., Chapman, B., Powell, J. E., Jansen, R., Duffy, D. L., Tung, J. Y., AAGC Collaborators, Penninx, B. W., Visscher, P. M., De Geus, E. J., Boomsma, D. I., Hinds, D. A., Martin, N. G., Montgomery, G. W., & Ferreira, M. A. (2013). A new regulatory variant in the interleukin-6 receptor gene associates with asthma risk. *Genes and immunity*, 14(7), 441–446.
77. Topchieva, L. V., Korneva, V. A., & Kurbatova, I. V. (2020). The relationship of the carriership of allelic variations in rs2228145 (A > C) of the IL6R gene with the levels of VCAM1 and ICAM1 gene transcripts in patients with essential hypertension. *Vavilovskii zhurnal genetiki i selektsii*, 24(1), 96–101.
78. Wypasek, E., Potaczek, D. P., Lamplmayr, M., Sadowski, J., & Undas, A. (2014). Interleukin-6 receptor Asp358Ala gene polymorphism is associated with plasma



- C-reactive protein levels and severity of aortic valve stenosis. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 52(7), 1049–1056.
79. Sundaresh, A., Oliveira, J., Chinnadurai, R. K., Rajkumar, R. P., Hani, L., Krishnamoorthy, R., Leboyer, M., Negi, V. S., & Tamouza, R. (2019). IL6/IL6R genetic diversity and plasma IL6 levels in bipolar disorder: An Indo-French study. *Heliyon*, 5(1), e01124.
80. Kapelski, P., Skibinska, M., Maciukiewicz, M., Wilkosc, M., Frydecka, D., Groszewska, A., Narozna, B., Dmitrzak-Weglarz, M., Czerski, P., Pawlak, J., Rajewska-Rager, A., Leszczynska-Rodziewicz, A., Slopian, A., Zaremba, D., & Twarowska-Hauser, J. (2015). Association study of functional polymorphisms in interleukins and interleukin receptors genes: IL1A, IL1B, IL1RN, IL6, IL6R, IL10, IL10RA and TGFB1 in schizophrenia in Polish population. *Schizophrenia research*, 169(1-3), 1–9.
81. Smieszek, S. P., Przychodzen, B. P., Polymeropoulos, V. M., Polymeropoulos, C. M., & Polymeropoulos, M. H. (2021). Assessing the potential correlation of polymorphisms in the IL6R with relative IL6 elevation in severely ill COVID-19 patients'. *Cytokine*, 148, 155662.
82. Karcioğlu Batur, L., & Hekim, N. (2021). Correlation between interleukin gene polymorphisms and current prevalence and mortality rates due to novel coronavirus disease 2019 (COVID-2019) in 23 countries. *Journal of medical virology*, 93(10), 5853–5863.
83. Topchieva, L. V., Kurbatova, I. V., Dudanova, O. P., Sokolovskaya, A. A., & Shipovskaya, A. A. (2018). IL6R Gene Polymorphic Variant rs2228145(C >A) as a Marker of Genetic Liability to Nonalcoholic Steatohepatitis in the Russian Population of Karelia. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 165(1), 64–68.
84. Rafiq, S., Frayling, T. M., Murray, A., Hurst, A., Stevens, K., Weedon, M. N., Henley, W., Ferrucci, L., Bandinelli, S., Corsi, A. M., Guralnik, J. M., & Melzer, D. (2007). A common variant of the interleukin 6 receptor (IL-6r) gene increases IL-6r and IL-6 levels, without other inflammatory effects. *Genes and immunity*, 8(7), 552–559.



85. Cavieres, A., Campos-Estrada, C., Moya, Y., Maldonado, R., González-Vargas, R., Bustamante, M. L., & Moya, P. R. (2019). Lack of Association between the IL6R Gene Asp358Ala Variant (rs2228145), IL-6 Plasma Levels, and Treatment Resistance in Chilean Schizophrenic Patients Treated with Clozapine. *Schizophrenia research and treatment*, 2019, 5601249.
86. Szpakowicz, A., Pepinski, W., Waszkiewicz, E., Skawronska, M., Niemcunowicz-Janica, A., Musial, W. J., & Kaminski, K. A. (2017). The rs2228145 polymorphism in the interleukin-6 receptor and its association with long-term prognosis after myocardial infarction in a pilot study. *Archives of medical science: AMS*, 13(1), 93–99.
87. Ferreira, R. C., Freitag, D. F., Cutler, A. J., Howson, J. M., Rainbow, D. B., Smyth, D. J., Kaptoge, S., Clarke, P., Boreham, C., Coulson, R. M., Pekalski, M. L., Chen, W. M., Onengut-Gumuscu, S., Rich, S. S., Butterworth, A. S., Malarstig, A., Danesh, J., & Todd, J. A. (2013). Functional IL6R 358Ala allele impairs classical IL-6 receptor signaling and influences risk of diverse inflammatory diseases. *PLoS genetics*, 9(4), e1003444. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003444>
88. Khandaker, G. M., Zammit, S., Burgess, S., Lewis, G., & Jones, P. B. (2018). Association between a functional interleukin 6 receptor genetic variant and risk of depression and psychosis in a population-based birth cohort. *Brain, behavior, and immunity*, 69, 264–272.
89. IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar, N., Butterworth, A. S., Freitag, D. F., Gregson, J., Willeit, P., Gorman, D. N., Gao, P., Saleheen, D., Rendon, A., Nelson, C. P., Braund, P. S., Hall, A. S., Chasman, D. I., Tybjærg-Hansen, A., Chambers, J. C., Benjamin, E. J., Franks, P. W., Clarke, R., Wilde, A. A., ... Danesh, J. (2012). Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet (London, England)*, 379(9822), 1205–1213.
90. Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium, Swerdlow, D. I., Holmes, M. V., Kuchenbaecker, K. B., Engmann, J. E., Shah, T., Sofat, R., Guo, Y., Chung, C., Peasey, A., Pfister, R., Mooijaart,



- S. P., Ireland, H. A., Leusink, M., Langenberg, C., Li, K. W., Palmén, J., Howard, P., Cooper, J. A., Drenos, F., ... Casas, J. P. (2012). The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet (London, England)*, 379(9822), 1214–1224.
91. Gao, Y. D., Ding, M., Dong, X., Zhang, J. J., Kursat Azkur, A., Azkur, D., Gan, H., Sun, Y. L., Fu, W., Li, W., Liang, H. L., Cao, Y. Y., Yan, Q., Cao, C., Gao, H. Y., Brügger, M. C., van de Veen, W., Sokolowska, M., Akdis, M., & Akdis, C. A. (2021). Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*, 76(2), 428–455.
92. Tufan, A., Avanoğlu Güler, A., & Matucci-Cerinic, M. (2020). COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turkish journal of medical sciences*, 50(SI-1), 620–632.
93. Kempuraj, D., Selvakumar, G. P., Ahmed, M. E., Raikwar, S. P., Thangavel, R., Khan, A., Zaheer, S. A., Iyer, S. S., Burton, C., James, D., & Zaheer, A. (2020). COVID-19, Mast Cells, Cytokine Storm, Psychological Stress, and Neuroinflammation. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 26(5-6), 402–414.
94. Goldsmith, D. R., Rapaport, M. H., & Miller, B. J. (2016). A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Molecular psychiatry*, 21(12), 1696–1709.
95. Sajjad, M. U., Blennow, K., Knapskog, A. B., Idland, A. V., Chaudhry, F. A., Wyller, T. B., Zetterberg, H., & Watne, L. O. (2020). Cerebrospinal Fluid Levels of Interleukin-8 in Delirium, Dementia, and Cognitively Healthy Patients. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 73(4), 1363–1372.
96. Cantuti-Castelvetri, L., Ojha, R., Pedro, L. D., Djannatian, M., Franz, J., Kuivanen, S., van der Meer, F., Kallio, K., Kaya, T., Anastasina, M., Smura, T., Levanov, L., Szivovicza, L., Tobi, A., Kallio-Kokko, H., Österlund, P., Joensuu, M., Meunier, F. A., Butcher, S. J., Winkler, M. S., ... Simons, M. (2020). Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science (New York, N.Y.)*, 370(6518), 856–860.



97. Alipoor, S. D., Mortaz, E., Varahram, M., Garssen, J., & Adcock, I. M. (2021). The Immunopathogenesis of Neuroinvasive Lesions of SARS-CoV-2 Infection in COVID-19 Patients. *Frontiers in neurology*, 12, 697079.
98. Murakami, M., Kamimura, D., & Hirano, T. (2019). Pleiotropy and Specificity: Insights from the Interleukin 6 Family of Cytokines. *Immunity*, 50(4), 812–831.
99. Schmidt-Arras, D., Galun, E. y Rose-John, S. (2021). Las dos facetas de la señalización de gp130 en la tumorigénesis hepática. *Seminarios en inmunopatología*, 43 (4), 609–624
100. Rose-John S. (2020). Interleukin-6 signalling in health and disease. *F1000Research*, 9, F1000 Faculty Rev-1013.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



11. ANEXOS

Tabla. Participación en congresos.

Nombre del Congreso	Título del trabajo	Modalidad
Congreso SAFIS 2021	Evaluation analysis between IL-6 levels and COVID-19 symptoms in Mexicans with psychiatric disorders.	Presentación oral
Asociación Psiquiátrica Mexicana	Estudio protocolo de asociación de las características clínicas de los pacientes psiquiátricos hospitalizados bajo sospecha de COVID-19; un avance preliminar.	Presentación oral
V Congreso Internacional de Investigación en Ciencias de la Salud	Estudio protocolo de asociación de las características clínicas de los pacientes psiquiátricos hospitalizados bajo sospecha de COVID-19.	Presentación oral
6to Seminario Binacional México-Belice	Relación de las características clínicas de un grupo de pacientes psiquiátricos de larga estancia y los síntomas de COVID-19.	Presentación oral



Tabla. Participación en artículos científicos

Aceptados

Titulo	Autores	Año
The mental health impact of the COVID-19 pandemic on Mexican population: A systematic review	Ramos-Méndez, Miguel Angel; Juárez-Rojop, Isela Esther; Tovilla-Zárate, Carlos Alfonso; González-Castro, Thelma Beatriz; Ovando-Ricardez, José Antonio; Hernández-Díaz, Yazmín; López-Narvaez, María Lilia; Genis-Mendoza, Alma Delia.	2021
Oxytocin levels in individuals with schizophrenia are high in cerebrospinal fluid but low in serum: A systematic review and meta-analysis: Oxytocin and Schizophrenia	Yazmín Hernández-Díaz, Thelma Beatriz González-Castro, Carlos Alfonso Tovilla-Zárate, María Lilia López-Narvaez, Alma Delia Genis-Mendoza, Rosa Giannina Castillo-Avila, Miguel Ángel Ramos-Méndez , Isela Esther Juárez-Rojop.	2021
Effect of risperidone on serum interleukins levels in individuals with schizophrenia: a systematic review	Miguel Angel Ramos-Méndez , Mario Villar-Soto, Carlos Alfonso Tovilla-Zárate, Isela Esther Juárez-Rojop, Alma Delia Genis-Mendoza, Thelma Beatriz González-Castro*, Rosa Giannina Castillo-Avila, María Lilia López-Narvaez, Angélica Selene Saucedo-Osti, Yaret Hernández-Peregrino, Guillermo Efrén Villar-Juárez.	2021
Interleukin-6 levels are not increased in patients long-stay psychiatric disorders with asymptomatic COVID-19	Miguel Angel Ramos-Méndez; Dr Thelma Beatriz González-Castro, Mario Villar-Soto; Carlos Alfonso Tovilla-Zárate; Isela Esther Juárez-Rojop; Alma Delia Genis-Mendoza; Rosa Giannina Castillo-Ávila; María Lilia López-Narvaez; Angélica Selene Saucedo-Osti; Yaret Hernández-Peregrino	2022



Publicados

Titulo	Autores	Año	Revista	FI
Possible Association of Cholesterol as a Biomarker in Suicide Behavior	Thelma Beatriz González-Castro, Alma Delia Genis-Mendoza, Dulce Ivannia León-Escalante, Yazmin Hernández-Díaz, Isela Esther Juárez-Rojop, Carlos Alfonso Tovilla-Zarate, María Lilia Lopez-Narvaez, Alejandro Marin-Medina, Humberto Nicolini, Rosa Giannina Castillo-Ávila, Miguel Ángel Ramos-Mendez	2021	Biomedicines	6.081
Fluoxetine modulates the pro-inflammatory process of IL-6, IL-1β and TNF-α levels in individuals with depression: a systematic review and meta-analysis	María Lourdes García-García, Carlos Alfonso Tovilla-Zárate, Mario Villar-Soto, Isela Esther Juárez-Rojop, Thelma Beatriz González-Castro, Alma Delia Genis-Mendoza, Miguel Ángel Ramos-Méndez , María Lilia López-Nárvaez, Angelica Selene Saucedo-Osti, Jesús Arturo Ruiz-Quiñones, José Jaime Martínez-Magaña.	2022	Psychiatry Research	3.222