



**UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE
TABASCO**

**DIVISIÓN ACADÉMICA MULTIDISCIPLINARIA
DE COMALCALCO**



**FACTORES CLÍNICOS Y GENÉTICOS IMPLICADOS EN EL DESARROLLO
DEL SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA EN PACIENTES POST-COVID-19**

TRABAJO RECEPCIONAL BAJO LA MODALIDAD DE TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

LICENCIATURA EN MÉDICO CIRUJANO

PRESENTA:

JULIO CÉSAR DOMÍNGUEZ MÉNDEZ

BAJO LA DIRECCIÓN DE:

DRA. EN C. MARIA TERESA TUSIÉ LUNA

DRA. EN C. NANCY PATRICIA GÓMEZ CRISÓSTOMO

EN CODIRECCIÓN DE:

DRA. EN C. ANA TERESA OCHOA GUZMÁN

COMALCALCO, TABASCO A 17 DE OCTUBRE DE 2025

Declaración de Autoría y Originalidad

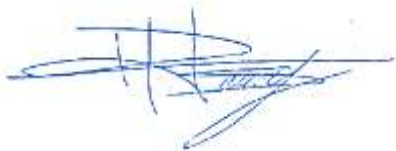
En la Ciudad de Comalcalco Tabasco, el día 17 del mes octubre del año 2025, el que suscribe Julio César Domínguez Méndez alumno del Programa de Licenciatura en Médico Cirujano con número de matrícula 182P4100, adscrito a la División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, como autor de la Tesis presentada para la obtención del título de Licenciado en Médico Cirujano y titulada Factores clínicos y genéticos implicados en el desarrollo del síndrome de fatiga crónica en pacientes post-covid-19 dirigida por Dra. María Terea Tusié Luna y Nancy Patricia Gómez Crisóstomo, bajo la codirección de la Dra. Ana Teresa Ochoa Guzmán.

DECLARO QUE:

La Tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la LEY FEDERAL DEL DERECHO DE AUTOR (Decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones de la Ley Federal del Derecho de Autor del 01 de Julio de 2020 regularizando y aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad o contenido de la Tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente

Comalcalco, Tabasco a 17 de octubre de 2025.



Julio César Domínguez Méndez



UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



DIVISIÓN ACADÉMICA
MULTIDISCIPLINARIA
DE COMALCALCO



2025
Año de la Mujer
Indígena

Comalcalco, Tabasco; octubre 14 de 2025

Oficio No. 026/CI-DAMC/25

Asunto: Resultados del
Reporte de Similitud

DRA. EN C. NANCY PATRICIA GÓMEZ CRISÓSTOMO

PROFESORA-INVESTIGADOR DAMC

PRESENTE

Por medio de la presente, y en virtud de la solicitud emitida a la Coordinación de Investigación, para la revisión mediante el Software Antiplagio Turnitin, del Trabajo Recepcional en la Modalidad Tesis titulado "**FACTORES CLÍNICOS Y GENÉTICOS IMPLICADOS EN EL DESARROLLO DEL SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA EN PACIENTES POST-COVID-19**", realizado por el C. **Julio César Domínguez Méndez**, de la Licenciatura en Médico Cirujano.

Se le notifica, que sea realizado la **1RA. REVISIÓN**, en donde después de realizar el análisis correspondiente, se obtuvo una **Similitud del 0%**. Este resultado incluye todas las coincidencias encontradas en bases de datos, publicaciones académicas y otros trabajos estudiantiles presentes en el sistema de Turnitin. Así mismo se le hace mención, que, con las nuevas actualizaciones del Software, este también realiza revisiones del uso de la Inteligencia Artificial (**IA**) en los trabajos académicos y de investigación; por lo que, durante la revisión, el resultado encontrado fue, que **un 0% (**%) del presente trabajo, probablemente se ha generado con el uso de IA**. Con dicho resultado se comprueba la originalidad del trabajo acorde a los criterios del Artículo 9 de los Lineamientos para el Uso y Manejo del Software Antiplagio.

Anexo reporte de Similitud Turnitin con número de Folio **Rev01-1410-2025-512880329**.

Sin más por el momento, envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

MAPS. SILVIA VÁZQUEZ JIMÉNEZ
COORDINADORA DE INVESTIGACIÓN



C.c.p. L.C.E. Fátima Montserrat Mayo León. Responsable del Área de Titulación, Seguimiento de Egresados y mercado laboral.
Archivo.



Comalcalco, Tabasco a 16 de octubre de 2025
Oficio N° DAMC-1458/25

Asunto: Autorización de impresión de
Trabajo Recepcional por Tesis.

**C. JULIO CÉSAR DOMÍNGUEZ MÉNDEZ
PASANTE DE LA LICENCIATURA EN MÉDICO CIRUJANO
PRESENTE**

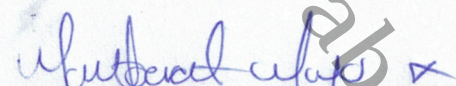
Por medio del presente y en cumplimiento a lo establecido en el Capítulo IV art. 104 del Reglamento de Titulación para Egresados de Licenciatura y Técnico Superior Universitario, vigente, me permito informarle que se autoriza la impresión del Trabajo Recepcional bajo la Modalidad de Tesis titulado **"Factores clínicos y genéticos implicados en el desarrollo del Síndrome de Fatiga Crónica en pacientes post-COVID-19"**, para sustentar su Examen Profesional de la Licenciatura en Médico Cirujano, bajo la dirección de la Dra. María Teresa Tusié Luna, la Dra. Nancy Patricia Gómez Crisóstomo y la codirección de la Dra. Ana Teresa Ochoa Guzmán.

Sin otro particular, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE


DR. JOSÉ ALFREDO DÍAZ GANDARILLA
DIRECTOR





Vo. Bo.


L.C.E. Fátima Montserrat Mayo León

Responsable de Titulación, Seguimiento de Egresados
y Mercado Laboral

C.c.p. Archivo

ÁREA DE TITULACIÓN, SEGUIMIENTO DE EGRESADOS Y MERCADO LABORAL

 @DamcUjatMx  damcujatmx  @DamcUjatMx  DAMC UJAT

www.ujat.mx

Carta de Cesión de Derechos

Villahermosa, Tabasco a 17 de octubre de 2025.

Por medio de la presente manifestamos haber colaborado como AUTOR(A) y/o AUTORES(RAS) en la producción, creación y/o realización de la obra denominada Factores clínicos y genéticos implicados en el desarrollo del síndrome de fatiga crónica en pacientes post-covid-19.

Con fundamento en el artículo 83 de la Ley Federal del Derecho de Autor y toda vez que, la creación y/o realización de la obra antes mencionada se realizó bajo la comisión de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco; entendemos y aceptamos el alcance del artículo en mención, de que tenemos el derecho al reconocimiento como autores de la obra, y la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco mantendrá en un 100% la titularidad de los derechos patrimoniales por un periodo de 20 años sobre la obra en la que colaboramos, por lo anterior, cedemos el derecho patrimonial exclusivo en favor de la Universidad.

COLABORADORES




Julio César Domínguez Méndez

TESTIGOS



Dra. Nancy Patricia Gómez Crisóstomo



Dr. Eduardo Martínez Abundis

PRINCIPIOS BIOÉTICOS

La presente investigación se adhiere a un marco normativo y ético específico. A nivel nacional, el estudio se rige por lo dispuesto en el **Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud**, el cual constituye el principal instrumento legal que norma la investigación con seres humanos en México. En el ámbito internacional, la investigación se ajusta a los principios éticos consagrados en la **Declaración de Helsinki** de la Asociación Médica Mundial y cumple con las **Buenas Prácticas Clínicas** emitidas por la Comisión Nacional de Bioética, estándares que garantizan la protección de los participantes.

Adicionalmente, el proyecto ha sido revisado y aprobado por el **Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán**, lo que asegura el cumplimiento de los lineamientos internos de la institución, incluido su Código de Ética.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

Alojamiento de la Tesis en el Repositorio Institucional	
Título de Tesis:	Factores clínicos y genéticos implicados en el desarrollo del síndrome de fatiga crónica en pacientes post-covid-19
Autor(a) o autores(ras) de la Tesis:	Julio César Domínguez Méndez
ORCID:	182P4100
Resumen de la Tesis:	<p>La fatiga se puede clasificar como fatiga física y mental, o central y periférica involucrándose mecanismos espinales y neuromusculares respectivamente. Después de la pandemia por COVID-19 se reportaron casos de pacientes con síntomas persistentes donde el síntoma predominante fue la fatiga, surgiendo los nuevos términos de COVID-19 persistente y síndrome de fatiga crónica/Encefalitis Miálgica (SFC/EM). El SFC/EM causa fatiga persistente que empeora con el esfuerzo y presenta síntomas como dolor, insomnio y dificultad cognitiva ≥ 6 meses, sugiriendo una desregulación multisistémica post-infecciosa. Dentro de los posibles factores de riesgo para el desarrollo del SFC/EM se encuentran infecciones previas, la gravedad de la infección por SARS-CoV-2, sexo femenino, edad, y comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica obesidad entre otros. Por otro lado, recientemente se ha observado una asociación de SFC/EM con bajos niveles séricos de vitamina D (VD). También se han observado asociaciones de algunos polimorfismos de un solo nucleótido (<i>SNP</i>, por sus siglas en inglés) con el desarrollo del SFC/EM, entre los cuales destacan aquellos codificados en los genes <i>NR3C1</i> (rs1866388), <i>TNF-α</i> (rs1800629), <i>COMT</i> (rs4680), <i>TaqI</i> (rs731236), <i>Apal</i> (rs7975232) y <i>FokI</i> (rs2228570). En este proyecto analizamos la información de 429 pacientes, atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), de los cuales 120 presentaron SFC/EM (casos) y 309, individuos sin SFC/EM (controles). Las comorbilidades más</p>

	<p>frecuentemente reportadas en pacientes con SFC/EM fueron diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica. También encontramos que el genotipo AG del <i>SNP</i> rs1800629, codificado en el gen <i>TNF-α</i>, es más prevalente en individuos con SFC/EM vs aquellos sin SFC/EM (14.3% vs 5.9%, $p = 0.028$). Potencialmente la infección por SARS-CoV-2 podría aumentar el riesgo de desarrollar SFC/EM, especialmente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica, así como ser portador del genotipo AG del <i>SNP</i> rs1800629.</p>
Palabras claves de la Tesis:	COVID-19, fatiga, polimorfismo, vitamina D
Referencias citadas:	Se incluyen al final del documento

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

DEDICATORIA

A mamá,

por tu apoyo invaluable durante estos largos años.

*Mi mayor deseo es demostrarte
que todo tu esfuerzo invertido en mí
ha valido la pena,
y anhelo que te sea devuelto
todos y cada uno de los días por venir.*

A mi hermana,

*quien, a pesar de todo,
siempre estuvo a mi lado cuando lo necesitaba.*

*Gracias a tu ayuda hoy puedo recorrer
el camino que a ti te costó tanto forjar.*

A ustedes,

*grandes y maravillosas mujeres de mi vida,
quienes su inconmensurable sacrificio
espero algún día ser digno de merecer.*

*Ojalá mi alma fuera suficiente
para honrar todo lo que me han dado.*

Gracias.

AGRADECIMIENTOS

Deseo agradecer a las doctoras María T. Tusié Luna y Ana T. Ochoa Guzmán por el apoyo, guía y acompañamiento dado durante toda mi estancia, así como por la oportunidad de formar parte de su equipo. También quiero agradecer a todos los profesionales que conforman la Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica, quienes en algún momento me ayudaron a aclarar una duda o resolver un problema. A mis compañeros pasantes, por esas enriquecedoras conversaciones que hicieron cada día más ameno el trabajo.

A la doctora Nancy P. Gómez Crisóstomo, por darle una oportunidad a aquel estudiante principiante que tenía el deseo de acercarse al mundo de la investigación, por su enseñanza y su ejemplo y tener la paciencia necesaria para explicar hasta los conceptos más simples. Sin su apoyo, esto tal vez no habría sido posible.

A mis amigos que, aunque somos tres, se han mantenido firmes durante todos estos años y han demostrado una amistad valiosa y verdadera.

A todos los que de alguna manera contribuyeron a que este proceso fuera posible.

ABREVIATURAS

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

ARN: Ácido Ribonucleico

ANA: Anticuerpos Antinucleares

ATP: Trifosfato de Adenosina

CCC: Criterios del Consenso Canadiense

COVID-19: Enfermedad por Coronavirus 2019

DSQ-SF: DePaul: Formato Breve

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

GSA: Global Screening Array

HPA: Eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal

IFN γ : Interferón Gamma

IL-1: Interleucina 1

IL-2: Interleucina 2

IL-4: Interleucina 4

IL-5: Interleucina 5

IL-6: Interleucina 6

IL-8: Interleucina 8

IL-10: Interleucina 10

IMC: Índice de Masa Corporal

INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

OMS: Organización Mundial de la Salud

PASC: Secuelas Post-Agudas

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa

ERO: Especies Reactivas de Oxígeno

SARS-CoV-2: Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave

SF-36: Instrumento de Encuesta de Formato Breve de 36 Preguntas

SFC/EM: Síndrome de Fatiga Crónica/Encefalitis Miálgica

SNC: Sistema Nervioso Central

SNP: Polimorfismo de un Solo Nucleótido

TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral Alfa

UTI: Unidad de Terapia Intensiva

UVB: Ultravioleta B

VD: Vitamina D

RVD: Receptor de Vitamina D

VEB: Virus de Epstein Barr

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

Contenido	
RESUMEN	12
INTRODUCCIÓN	13
MARCO TEÓRICO	13
Virus SARS-CoV-2	13
Fatiga	14
COVID-19 persistente y SFC/EM	15
Factores clínicos que predisponen al SFC/EM	21
• Infecciones previas.....	21
• Gravedad de la infección aguda	21
• Sexo femenino.....	21
• Edad.....	21
• Comorbilidades previas	21
• Otros factores.....	22
Vitamina D y su papel en el SFC/EM	22
Factores genéticos que predisponen al SFC/EM	23
Vitamina D	24
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
JUSTIFICACIÓN	26
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
METODOLOGÍA	27
Diseño del estudio	27
Población y muestra	27
Criterios de inclusión	28
Criterios de exclusión	28
Variables de estudio	28
Procedimientos	29
Análisis estadístico	31
Población de estudio	31
Características de la población: hallazgos demográficos, clínicos y de laboratorio	32
Hallazgos genéticos	34
CONCLUSIÓN	39

LIMITACIONES DEL ESTUDIO	39
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40
ANEXOS	44
Cuestionario de síntomas de DePaul: formato breve (DSQ-SF)	44
Instrumento de encuesta de formato breve de 36 preguntas (SF-36)	44
Consentimiento informado	44

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

RESUMEN

La fatiga se puede clasificar como fatiga física y mental, o central y periférica involucrándose mecanismos espinales y neuromusculares respectivamente. Después de la pandemia por COVID-19 se reportaron casos de pacientes con síntomas persistentes donde el síntoma predominante fue la fatiga, surgiendo los nuevos términos de COVID-19 persistente y síndrome de fatiga crónica/Encefalitis Miálgica (SFC/EM). El SFC/EM causa fatiga persistente que empeora con el esfuerzo y presenta síntomas como dolor, insomnio y dificultad cognitiva ≥ 6 meses, sugiriendo una desregulación multisistémica post-infecciosa. Dentro de los posibles factores de riesgo para el desarrollo del SFC/EM se encuentran infecciones previas, la gravedad de la infección por SARS-CoV-2, sexo femenino, edad, y comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, obesidad entre otros. Por otro lado, recientemente se ha observado una asociación de SFC/EM con un nivel sérico bajo de vitamina D (VD). También se han observado asociaciones de algunos polimorfismos de un solo nucleótido (*SNP*, por sus siglas en inglés) con el desarrollo del SFC/EM, entre los cuales destacan aquellos codificados en los genes *NR3C1* (rs1866388), *TNF- α* (rs1800629), *COMT* (rs4680), *TaqI* (rs731236), *Apal* (rs7975232) y *FokI* (rs2228570). En este proyecto analizamos la información de 429 pacientes, atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), de los cuales 120 presentaron SFC/EM (casos) y 309, individuos sin SFC/EM (controles). Las comorbilidades más frecuentemente reportadas en pacientes con SFC/EM fueron diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica. También encontramos que el genotipo AG del *SNP* rs1800629, codificado en el gen *TNF- α* , es más prevalente en individuos con SFC/EM vs aquellos sin SFC/EM (14.3% vs 5.9%, $p = 0.028$). Potencialmente la infección por SARS-CoV-2 podría aumentar el riesgo de desarrollar SFC/EM, especialmente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica, así como ser portador del genotipo AG del *SNP* rs1800629.

Palabras clave: COVID-19, fatiga, polimorfismo, vitamina D.

INTRODUCCIÓN

Gran parte de la población mundial ha sido afectada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), responsable de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), así como por las secuelas post-agudas (*PASC* por sus siglas en inglés) que causa esta patología y su evidente repercusión en la sociedad actual (Gomaa et al., 2023).

La COVID-19 fue identificada por primera vez en diciembre de 2019 en Wuhan, una ciudad de la provincia de Hubei en China. Los primeros casos reportados fueron relacionados con un mercado de mariscos y animales vivos, lo que llevó a la sospecha de un posible origen zoonótico (Lv et al., 2022).

En años posteriores se comenzó a reportar diferentes *PASC* en pacientes que habían superado el evento agudo de la COVID-19, entre las que sobresale la fatiga, que puede llegar a presentarse hasta en 90% de los casos post-COVID-19. Sin embargo, cuando esta fatiga no tiene resolución con el reposo, o alguna justificación causal por otra patología, se puede sospechar del Síndrome de Fatiga Crónica/Encefalitis Miálgica (SFC/EM), por lo cual, en algunos estudios recientes se ha relacionado el SFC/EM con la COVID-19 persistente (Salari et al., 2022).

No obstante, la identificación de este síndrome no es tan sencillo, debido a la gran variedad de síntomas que pueden llegar a presentarse, así como su similitud con otras enfermedades, por lo que a menudo es un diagnóstico de exclusión (T. Wang et al., 2017). Las intervenciones terapéuticas actuales para el SFC/EM se centran en tratar a los pacientes con medidas generales como reposo, manejo de los síntomas y/o ejercicios de rehabilitación física; no obstante, en la actualidad no se cuenta con un tratamiento específico para este síndrome (Salari et al., 2022).

MARCO TEÓRICO

Virus SARS-CoV-2

Similar a otros miembros de la familia *Coronaviridae* que afectan a los seres humanos, el SARS-CoV-2 es un virus con envoltura lipídica, cuyo tamaño promedio se aproxima a los

120 nanómetros de diámetro (Martellucci et al., 2020). Su material genético corresponde a un Ácido Ribonucleico (ARN) monocatenario de polaridad positiva.

El virión del SARS-CoV-2 presenta una morfología cuasi-esférica, delimitada por una bicapa lipídica derivada de la célula hospedadora, en la cual se insertan de manera organizada cuatro proteínas estructurales cardinales (Jackson et al., 2021). La glicoproteína *Spike* constituye el determinante principal de tropismo y capacidad infecciosa, mediando el reconocimiento inicial del receptor; la proteína de membrana ejerce un rol arquitectónico esencial en la morfogénesis viral; la proteína de la envoltura participa en el ensamblaje, la gemación y la modulación de la patogenicidad; mientras que la proteína de la nucleocápside estabiliza y empaqueta el genoma de ARN monocatenario de polaridad positiva (Jackson et al., 2021). Dentro de este conjunto, la proteína *Spike* ha sido identificada como el blanco terapéutico e inmunológico por excelencia, debido a su papel central en los procesos de entrada y transmisión viral (Jackson et al., 2021).

La presencia del genoma del SARS-Cov-2 ha sido identificada en múltiples tipos de muestras biológicas, tales como hisopados nasofaríngeos, secreciones respiratorias bajas (incluyendo lavado broncoalveolar y cepillado broncoscópico), esputo, fluidos oculares, heces y sangre periférica. Sin embargo, la evidencia indica que la principal modalidad de transmisión es la propagación de persona a persona, fundamentalmente a través de secreciones respiratorias en forma de aerosoles y por contacto directo con superficies contaminadas (Martellucci et al., 2020). La transmisión mediante aerosoles ocurre principalmente cuando existe proximidad física, aproximadamente en un rango de 1 a 1.5 metros con un individuo infectado, situación en la que la mucosa oral, nasal o conjuntival puede entrar en contacto con partículas virales infecciosas (Martellucci et al., 2020).

Fatiga

En individuos sanos, la fatiga es una respuesta fisiológica transitoria y predecible debido a actividades intensas y prolongadas. En cambio, la fatiga asociada a enfermedades se caracteriza por un agotamiento persistente, incluso en reposo, con un impacto considerable en la funcionalidad y la calidad de vida (Alhammadin et al., 2023).

Desde un enfoque didáctico la fatiga se clasifica en fatiga física (central o periférica) y mental. La fatiga central está asociada con mecanismos de comando supraespinal y espinal, así como con la señalización adenosinérgica, la cual modula el componente físico

de la fatiga (Campos et al., 2022). En contraste, la fatiga periférica involucra la unión neuromuscular, fundamental para el acoplamiento excitación-contracción, la dependencia del flujo sanguíneo, el estado del medio intracelular y la disponibilidad de trifosfato de adenosina (*ATP* por sus siglas en inglés) (Campos et al., 2022). La fatiga periférica, asociada a disfunción mitocondrial, podría explicar la intolerancia al esfuerzo en SFC/EM post-COVID-19 (Wang et al., 2023).

Por otra parte, la fatiga mental se define como un aumento en la percepción del esfuerzo físico, limitando la tolerancia al ejercicio sin comprometer significativamente la capacidad del sistema nervioso central (SNC) para reclutar la actividad muscular. Esta forma de fatiga se experimenta durante tareas cognitivas como la atención ejecutiva y la memoria de trabajo; sin embargo, la relación precisa entre la fatiga mental y las funciones cognitivas aún no está comprendida del todo (Campos et al., 2022). Estos mecanismos de fatiga podrían exacerbarse en el SFC/EM post-COVID-19 debido a factores inmunológicos y genéticos que aun desconocemos.

COVID-19 persistente y SFC/EM

En marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró como pandemia la COVID-19. Gran parte de los pacientes lograron superar eficazmente la enfermedad y mostraron mejoría clínica rápidamente; en cambio, otra parte de la población manifiesta síntomas persistentes después de la resolución de la infección inicial, a lo que se denominó COVID-19 persistente/*Long* COVID-19/COVID-19 prolongado/síndrome post-COVID-19/secuelas post-agudas por SARS-CoV-2 (Tabla 1).

Tabla 1

Definiciones formales que abarca el término COVID-19 persistente

Entidad/Institución	Nombre	Definición
----------------------------	---------------	-------------------

OMS

Condición post-COVID-19

Por lo general, 3 meses desde el inicio de la COVID-19; síntomas que duran al menos 2 meses y no pueden explicarse por un diagnóstico alternativo en personas con antecedentes de infección probable o confirmada por SARS-CoV-2.

Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos

COVID-19 prolongado/COVID-19 persistente

Signos, síntomas y afecciones que continúan o se desarrollan después de la infección inicial por COVID-19 y duran más de 4 semanas.

Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido

COVID-19 sintomático en curso

Síntomas que no se explican con un diagnóstico alternativo y persisten durante 4 a 12 semanas después de la COVID-19 aguda.

Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido

Síndrome post-COVID-19

Síntomas que no se explican con un diagnóstico alternativo y persisten durante más de 12 semanas después de la COVID-19 aguda.

Nota. Adaptado de Greenhalgh, T., Sivan, M., Perłowski, A., & Nikolich, J. Ž. (2024). Long COVID: a clinical update. *The Lancet*, 404(10453), 707-724.

La COVID-19 persistente se caracteriza por síntomas persistentes posteriores a la infección aguda como fatiga, mialgias, alteraciones del sueño y la concentración, problemas cognitivos, vértigo, palpitaciones y síntomas vinculados con el resfriado común, logrando englobar más de 200 síntomas, dentro de los cuales se encuentra el SFC/EM con una prevalencia de hasta el 50% (Sukocheva et al., 2022, Wong y Weitzer, 2021) (Tabla 2). Se sospecha que la persistencia de los síntomas es debido a la permanencia de ARN del virus SARS-CoV-2 en tejido cardíaco, pulmonar o cerebral posterior a la resolución clínica de la infección (Greenhalgh et al., 2024).

La evidencia de persistencia viral se ha obtenido mediante estudios histopatológicos de autopsias y biopsias, donde se ha detectado ARN y proteínas virales de SARS-CoV-2 en múltiples tejidos varias semanas o meses después de la resolución clínica de la infección aguda (Proal et al., 2023). Los tejidos afectados incluyen sistema nervioso central, ganglios linfáticos, nervios periféricos, tejido ocular y pulmones, con presencia de material genético viral detectado hasta 230 días después del inicio de los síntomas. En algunos casos, se ha identificado ARN subgenómico, indicador de replicación viral reciente en tejidos no respiratorios, lo que sugiere la capacidad del virus SARS-CoV-2 de replicarse de manera persistente fuera del tracto respiratorio (Proal et al., 2023).

Tabla 2

Mecanismos patogénicos compartidos entre la COVID-19 persistente y el SFC/EM

Similitudes entre la COVID-19 persistente y SFC/EM

1. Inflamación crónica de bajo grado, con alteraciones de la respuesta inflamatoria, implicando citocinas proinflamatorias y mediadores neuroinflamatorios.
 2. Disfunción cognitiva que incluye déficit de memoria de trabajo, dificultades en la concentración y en la ejecución de tareas complejas.
 3. Alteración en la homeostasis del sistema inmunológico, con activación anómala de linfocitos T y B, y persistencia de la inflamación inmunológica.
 4. Alteración en la función mitocondrial, con disminución de la biogénesis mitocondrial y reducción de la producción de ATP, contribuyendo a la fatiga celular.
 5. Disfunción del sistema nervioso autónomo, incluyendo taquicardia ortostática, hipotensión ortostática y desregulación de la frecuencia cardíaca.
-

6. Activación microglial y producción de citocinas neurotóxicas, que afectan la función cerebral, provocando disfunción cognitiva y síntomas neurológicos.
7. Fatiga persistente y debilitante, exacerbada por el esfuerzo físico o cognitivo, que no mejora con el reposo.
8. Trastornos del sueño, como insomnio e hipersomnias.

Nota. ATP trifosfato de adenosina. Elaboración propia con base en Greenhalgh, T., Sivan, M., Perlowski, A., & Nikolich, J. Ž. (2024). Long COVID: a clinical update. *The Lancet*, 404(10453), 707-724.

Por su parte, el SFC/EM es un síndrome caracterizado por una fatiga intensa y persistente que no mejora con el descanso y se agrava con la actividad física o mental. Además de la fatiga, los pacientes suelen presentar fotosensibilidad, cefalea, linfadenopatía, debilidad, mialgias y artralgias, incapacidad para concentrarse, insomnio, amnesia, malestar post-esfuerzo y depresión, que tienen una duración mayor o igual a 6 meses. (Annesley et al., 2024). Dichas manifestaciones se presentan sin detectar anomalías importantes en las pruebas diagnósticas, lo que ha llevado al planteamiento de la hipótesis de *golpe y fuga*, que propone que los individuos susceptibles sufren una desregulación prolongada de los sistemas inmunológico, neurológico y metabólico, tras la exposición a un desencadenante en su mayoría de origen infeccioso (Poenaru et al., 2021) (Tabla 3). Estas diferencias subrayan que, aunque el SFC/EM y la COVID-19 persistente comparten síntomas, su manejo debe adaptarse a las particularidades etiológicas y temporales de cada condición (Poenaru et al., 2021).

Tabla 3

Características diferenciales entre la COVID-19 persistente y el SFC/EM

Característica	COVID-19 Persistente	Síndrome de fatiga crónica/encefalitis miálgica
Etiología	Condición post-infecciosa secundaria a la infección por SARS-CoV-2, prevalente tras la fase aguda de COVID-19.	Trastorno crónico de etiología multifactorial, principalmente asociado con infecciones virales.

Tiempo de aparición	Se manifiesta generalmente en un plazo de 3 a 12 semanas tras la fase aguda de la infección por COVID-19.	Se presenta de forma insidiosa, con inicio gradual y persiste por más de 6 meses.
Manifestaciones clínicas	Comúnmente incluye fatiga severa, disnea persistente, palpitaciones, pérdida de olfato y gusto, trastornos neurológicos, alteraciones del sueño y alteraciones respiratorias.	Caracterizado principalmente por fatiga inexplicable, mialgias y artralgias, trastornos del sueño y deterioro cognitivo.
Involucramiento pulmonar	Alteraciones pulmonares comunes, como disnea, hipoxemia y limitación de la capacidad pulmonar funcional.	No presenta afectación pulmonar significativa; los síntomas respiratorios no son predominantes.
Compromiso neurológico	Alta prevalencia de síntomas neurológicos, incluyendo "niebla mental", cefaleas, mareos, alteraciones cognitivas y trastornos del sueño.	Síntomas neurológicos, especialmente deterioro cognitivo relacionado con la concentración, memoria y atención, pero sin una alteración cerebral severa.
Disfunción inmunológica	Alteración del sistema inmunológico, con activación persistente de linfocitos T, producción de citocinas proinflamatorias y disfunción en la regulación inmunológica.	Desregulación inmune crónica, a menudo con activación de linfocitos T y presencia de autoanticuerpos, pero sin la respuesta inflamatoria tan marcada como en el COVID-19 persistente.

Mecanismo desencadenante	<p>Infección viral primaria por SARS-CoV-2, con persistencia de los síntomas a través de la fase post-aguda, mediada por la disfunción inmune y neuroinflamación.</p>	<p>No se asocia con una infección específica. Los factores desencadenantes incluyen infecciones virales previas, estrés físico o emocional, o predisposición genética.</p>
Diagnóstico	<p>Se basa en la historia clínica y la exclusión de otras patologías. Se puede confirmar la exposición previa al virus SARS-CoV-2 mediante pruebas serológicas.</p>	<p>Diagnóstico clínico de exclusión, basado en la presencia de fatiga crónica persistente y otros síntomas sin una causa subyacente clara. No existen biomarcadores específicos.</p>
Tratamiento	<p>Enfocado en el manejo sintomático, rehabilitación respiratoria, manejo de la disautonomía y tratamiento farmacológico según los síntomas.</p>	<p>Manejo sintomático y rehabilitación multidisciplinaria, que incluye terapia cognitivo-conductual, ejercicio graduado, manejo farmacológico (analgésicos, antidepresivos) y apoyo psicosocial</p>
Pronóstico	<p>Varía considerablemente, algunos pacientes mejoran gradualmente, mientras que otros experimentan síntomas persistentes durante meses o incluso años.</p>	<p>La fatiga puede fluctuar en gravedad, con períodos de exacerbación y remisión, pero en general la condición tiende a ser crónica y no se asocia con una resolución completa.</p>

Nota. Elaboración propia con base en Poenaru, S., Abdallah, S. J., Corrales-Medina, V., & Cowan, J. (2021); Salari, N., Khodayari, Y., Hosseinian-Far, A., Zarei, H., Rasoulpoor, S., Akbari, H., & Mohammadi, M. (2022).

Factores clínicos que predisponen al SFC/EM

- Infecciones previas

Varios estudios vinculan las infecciones virales (y en menor medida, infecciones bacterianas) con el desarrollo de SFC/EM. En cuanto a las infecciones virales, los patógenos más vinculados son el virus de Epstein Barr (VEB), fiebre Q o virus del río Ross, virus del Nilo Occidental y recientemente el SARS-CoV-2. Los pacientes que presentaron infecciones por estos virus cumplieron criterios para SFC/EM, 6 meses después de la infección aguda (Poenaru et al., 2021, Sebaiti et al., 2022).

- Gravedad de la infección aguda

Diversos síntomas como fatiga, disnea, mialgias y artralgias, alteraciones del sueño, dificultad para concentrarse, problemas de memoria, tos, anosmia, ansiedad, cefalea y vértigo, entre otros, se pueden desarrollar en pacientes que tuvieron un periodo de hospitalización prolongado (>7-14 días), o requirieron ingreso a unidad de terapia intensiva (UTI), siendo la fatiga el síntoma más frecuentemente reportado entre los pacientes que fueron hospitalizados, respecto a los tratados de manera ambulatoria (Salari et al., 2022).

- Sexo femenino

En cuanto al sexo, la fatiga es tres veces más prevalente en mujeres que en hombres. Se hipotetiza que es debido a diferencias en los niveles de anticuerpos IgG entre hombres y mujeres, así como a diferencias en los niveles hormonales, principalmente estrógenos; sin embargo, esta propuesta aún continúa en estudio (Salari et al., 2022, Lim et al., 2020).

- Edad

De manera controvertida, la edad se ha vinculado con el desarrollo de fatiga y depende del diseño de estudio utilizado. Un estudio realizado en Irlanda reporta que el envejecimiento está significativamente asociado con la fatiga (Salari et al., 2022).

- Comorbilidades previas

Hasta el momento se han relacionado principalmente comorbilidades neurológicas y psiquiátricas (esclerosis lateral amiotrófica y trastorno depresivo mayor) con el SFC/EM.

Por otro lado, las comorbilidades metabólicas (diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, etc.) se han vinculado con la presencia de fatiga post-infecciosa; sin embargo, esta relación de comorbilidades podría deberse a la gravedad de la infección inicial, lo que conlleva una mayor fatiga (Campos et al., 2022).

- Otros factores

Actualmente no existe un biomarcador para diagnosticar el SFC/EM. Se han vinculado biomarcadores inflamatorios, entre los cuales destaca la ferritina (Legler et al., 2023). Otros que recientemente se relacionaron con el SFC/EM son la Interleucina 8 (IL-8) y Anticuerpos Antinucleares (ANA por sus siglas en inglés) (Legler et al., 2023). También se ha observado que los síntomas de infección aguda (fiebre, mialgias, artralgias, cefalea) precedieron la aparición de los síntomas de SFC/EM (Poenaru et al., 2021).

Vitamina D y su papel en el SFC/EM

La vitamina D (VD) es un grupo de compuestos liposolubles, entre los que destacan el colecalciferol (D3) y el ergocalciferol (D2). Se obtiene principalmente de dos formas: exógena, a través de la dieta (hongos, líquen, pescado, hígado) y endógena, mediante la reacción de la luz ultravioleta B con un precursor del colesterol llamado 7-dehidrocolesterol, presente de forma natural en las capas más profundas de la epidermis (Alhammadin et al., 2023). La deficiencia crónica de VD está vinculada a un aumento en la formación de especies reactivas de oxígeno (ERO), lo que puede generar daño oxidativo en las células (Di Molfetta et al., 2024) (Tabla 4).

Tabla 4.

Valores de referencia del nivel sérico de vitamina D

Valor de referencia de VD	Determinación
30-100 ng/mL	Normal
20-29 ng/mL	Insuficiente
<20 ng/mL	Deficiente

Nota. ng/mL nanogramos por mililitro VD vitamina D. Elaboración propia con base en datos recolectados en el INCMNSZ (2024).

La VD actúa como factor modulador del sistema inmunológico en mecanismos proinflamatorios y antiinflamatorios. La forma activa de la VD disminuye la diferenciación de linfocitos Th1, y a su vez estimula la de los linfocitos Th2 para la producción de citocinas como interleucina 2 (IL-2), interferón gamma (IFN γ) y factor de necrosis tumoral alfa (*TNF- α* por sus siglas en inglés) y de interleucina 4 (IL-4), interleucina 5 (IL-5) e interleucina 10 (IL-10) (Di Molfetta et al., 2024). Algunas citocinas proinflamatorias como INF γ , interleucina 1 (IL-1) e interleucina 6 (IL-6) a menudo están aumentadas en pacientes con fatiga crónica. Por otro lado, el receptor de vitamina D (RVD) está implicado en la respuesta celular de las células dendríticas y monocitos (Di Molfetta et al., 2024).

De igual manera, los pacientes que desarrollaron COVID-19 grave presentaron niveles séricos de VD más bajos que aquellos que tuvieron una infección moderada (Campi et al., 2021). Un nivel insuficiente de VD se ha asociado al desarrollo de fatiga autoreportada. También se ha relacionado con dolor muscular y con reducción de la función pulmonar (Alhammadin et al., 2023). Se ha especulado que la VD tiene repercusión en la actividad de dopamina y serotonina, debido a la gran cantidad de receptores de VD en tejido cerebral. Se ha encontrado que un consumo crónico de VD puede aumentar la síntesis de dopamina a nivel cerebral (Di Molfetta et al., 2024). Por otro lado, la VD disminuye la capacidad de los glóbulos rojos de deformarse al pasar por los capilares sanguíneos, por lo que se relaciona el nivel de VD con la fatiga, ya que en pacientes con fatiga crónica se ha observado la presencia de deformidad en los glóbulos rojos (Di Molfetta et al., 2024).

Factores genéticos que predisponen al SFC/EM

El gen *NR3C1* (Tabla 5) codifica para un receptor de glucocorticoides, implicado en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA). El polimorfismo de un solo nucleótido (*SNP*, por sus siglas en inglés) rs1866388 se ha asociado significativamente con el SFC/EM, en pacientes con alteraciones en la respuesta al estrés y desregulación hormonal (Wang et al., 2017, Tziastoudi et al., 2022).

También, la evidencia científica actual sugiere que el *SNP* rs1800629 codificado en el gen del *TNF- α* puede desempeñar un papel relevante en la fisiopatología del SFC/EM. Este *SNP* ha sido ampliamente estudiado debido a su influencia en la regulación de la expresión de esta citocina proinflamatoria (T. Wang et al., 2017). Desde una perspectiva fisiopatológica, el mecanismo propuesto implica que los portadores del polimorfismo

presentarían una mayor expresión basal de *TNF- α* , lo que conduciría a un estado de inflamación crónica de bajo grado, que podría contribuir a síntomas como fatiga persistente, malestar post-esfuerzo y alteraciones cognitivas características del SFC/EM (Steiner et al., 2020).

Por otro lado, el polimorfismo rs4680 del gen *COMT* ha sido ampliamente estudiado en relación con el SFC/EM. Esta variante genética produce un cambio en la estructura de la enzima catecol-O-metiltransferasa, afectando significativamente su función en el metabolismo de neurotransmisores, lo que lleva directamente a una eliminación más lenta y una acumulación de dopamina y noradrenalina en el cerebro y el sistema nervioso periférico (T. Wang et al., 2017).

Se ha demostrado que las personas con esta variante genética presentan mayor susceptibilidad a desarrollar características clínicas del SFC/EM (T. Wang et al., 2017). Esta asociación se manifiesta principalmente en síntomas como fatiga persistente, alteraciones en la percepción del dolor, dificultades cognitivas y respuestas alteradas al estrés físico y emocional. Los estudios neurobiológicos sugieren que estas manifestaciones podrían relacionarse con cambios en la disponibilidad de neurotransmisores en áreas cerebrales responsables de la regulación energética, la modulación del dolor y las funciones ejecutivas (T. Wang et al., 2017).

Vitamina D

Se han estudiado numerosas variantes del RVD, como *Apal* (rs7975232), *FokI* (rs2228570) y *TaqI* (rs731236). *FokI* y *TaqI* intervienen en la traducción y estructura del RVD mientras que *Apal* participa en la estabilidad del ARNm. Estas variantes promueven una actividad alterada del RVD (Alhammadin et al., 2023).

Las variantes genéticas *Apal* y *TaqI* se han asociado con fatiga y mialgias que persiste más de 4 semanas posteriores a la infección inicial por SARS-CoV-2 (Alhammadin et al., 2023). Los polimorfismos *Apal* y *TaqI* no alteran la estructura del receptor, pero sí impactan la estabilidad del ARNm generado. *Apal* (rs7975232) influye en la traducción del ARNm del RVD, mediante cambios en los sitios de *splicing* (Alhammadin et al., 2023).

Tabla 5.*Polimorfismos de riesgo asociados al SFC/EM y su impacto clínico*

Gen/SNP	Ensamblaje de referencia/Alelos	Función biológica	Asociación clínica en SFC/EM
NR3C1 (rs1866388)	<ul style="list-style-type: none"> • GRCh38.p14 • A>G 	Regulación del eje HPA	Desregulación cortisol, fatiga crónica
TNF-α (rs1800629)	<ul style="list-style-type: none"> • GRCh38.p14 • G>A 	Inflamación sistémica	\uparrow TNF- α sérico y fatiga severa
COMT (rs4680)	<ul style="list-style-type: none"> • GRCh38.p14 • G>A 	Neurotransmisión	Intolerancia al esfuerzo y dolor
VDR TaqI (rs731236)	<ul style="list-style-type: none"> • GRCh38.p14 • A>G 	Estabilidad ARNm del RVD	Fatiga prolongada post-infección
VDR ApaI (rs7975232)	<ul style="list-style-type: none"> • GRCh38.p14 • C>A 	<i>Splicing</i> del ARNm del RVD	Mialgias crónicas + hipovitaminosis D
VDR FokI (rs2228570)	<ul style="list-style-type: none"> • GRCh38.p14 • A>G 	Genera RVD truncado (\downarrow función)	Riesgo autoinmune

Nota. HPA eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal, RVD receptor de vitamina D, TNF- α factor de necrosis tumoral alfa, ARNm ácido ribonucleico mensajero. Elaboración propia con base en Alhammadin, G., Jarrar, Y., Madani, A., & Lee, S. (2023); Steiner, S., Becker, S. C., Hartwig, J., Sotzny, F., Lorenz, S., Bauer, S., Löbel, M., Stittrich, A. B., Grabowski, P., & Scheibenbogen, C. (2020); Wang, T., Yin, J., Miller, A. H., & Xiao, C. (2017).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Thaweethai et al. en 2023 determinaron que síntomas como la fatiga y la intolerancia al esfuerzo se han presentado en 90% de los pacientes que desarrollaron COVID-19. Otros estudios identificaron que hasta 50% de los pacientes que presentaron infección por SARS-CoV-2 fueron clasificados para el SFC/EM. Este síndrome tiene un fuerte impacto en la vida cotidiana de los individuos afectados por la fatiga y la intolerancia al esfuerzo, generando graves alteraciones en sus actividades cotidianas, llegando a afectar incluso tareas simples como las actividades del hogar, aseo personal o vestirse. También se ve afectada su esfera social y emocional, provocando ansiedad y depresión, que junto con todos los síntomas

que engloba este síndrome y la falta de tratamiento, impiden una recuperación exitosa. Asimismo, el SFC/EM puede tener un impacto a nivel laboral, al no lograr desempeñarse adecuadamente en sus trabajos y como consecuencia teniendo una menor eficiencia y productividad.

JUSTIFICACIÓN

La reciente pandemia por COVID-19 ha dejado consigo una gran cantidad de secuelas en nuestra población, que afectan diferentes ámbitos de la vida de los individuos. Sin embargo, aún no se cuenta con la información científica necesaria sobre el desarrollo de estas secuelas y su repercusión a largo plazo. Debido a las altas tasas de infección por el virus SARS-CoV-2, su gran variedad de síntomas de diferente duración, su reciente relación con el SFC/EM, el número de pacientes con complicaciones graves posteriores a la COVID-19 y la falta de información al respecto, resulta importante realizar una investigación más profunda que genere conocimiento útil para mejorar la calidad de vida los pacientes que sufren el SFC/EM relacionada con la COVID-19.

Este estudio es de gran relevancia científica y clínica, ya que permitirá comprender mejor los factores genéticos, clínicos y bioquímicos específicos del SFC/EM post-COVID-19 y sus implicaciones en la salud pública. Además, los resultados obtenidos podrán servir de base para futuras investigaciones, lo que contribuirá al desarrollo de estrategias de diagnóstico temprano, tratamiento y prevención para mejorar la calidad de vida y facilitar la rehabilitación de los individuos afectados por el SFC/EM.

HIPÓTESIS

La presencia de comorbilidades como la obesidad, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica, así como la gravedad de la COVID-19, biomarcadores como proteína C reactiva y deshidrogenasa láctica elevados, y bajos niveles de vitamina D, durante la infección aguda de la COVID-19 y ser portador de polimorfismos como: rs1866388, rs1800629, rs4680, rs731236, rs7975232 y rs2228570, se observa con mayor frecuencia en pacientes con SFC/EM post-COVID-19.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de factores clínicos y variantes genéticas en pacientes con SFC/EM post-COVID-19.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar los factores clínicos asociados con el desarrollo del SFC/EM post-COVID-19.
2. Identificar la frecuencia de los polimorfismos rs1866388, rs1800629, rs4680, rs731236, rs7975232 y rs2228570 en SFC/EM en pacientes post-COVID-19.
3. Analizar si existen diferencias entre la gravedad de la infección aguda por SARS-CoV-2 la prevalencia del SFC/EM post-COVID-19.
4. Evaluar si en los pacientes con deficiencia de VD durante la infección aguda por SARS-CoV-2 hubo una mayor prevalencia de SFC/EM.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Estudio prospectivo transversal

Población y muestra

- **Población de estudio**

Pacientes diagnosticados con COVID-19 mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa (*PCR* por sus siglas en inglés) en tiempo real para SARS-CoV-2 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) en el periodo entre marzo de 2020 a diciembre de 2022 y que superaron la fase aguda de la enfermedad.

- **Muestra**

Un total de 530 participantes que fueron diagnosticados con COVID-19, mediante *PCR* en tiempo real para SARS-CoV-2 y atendidos durante el evento agudo en el INCMNSZ, en el periodo entre marzo de 2020 a diciembre de 2022, fueron nuevamente entre septiembre de

2024 y julio de 2025, para dar seguimiento acerca del diagnóstico de SFC/EM post-COVID-19, de acuerdo a los Criterios del Consenso Canadiense (CCC).

Criterios de inclusión

- Diagnóstico confirmado previo de COVID-19 con prueba de PCR en tiempo real para SARS-CoV-2.
- Persistencia de síntomas post-COVID-19 durante al menos 3 meses posteriores a la resolución del evento agudo.
- Síntoma persistente de fatiga durante al menos 6 meses posterior a la infección por COVID-19.

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnósticos de enfermedades autoinmunes o neuromusculares previas presencia de trastornos reumatológicos (fibromialgia, polimialgia reumática, polimiositis y trastornos autoinmunes como lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide y síndrome de Sjögren); desórdenes psiquiátricos (trastorno depresivo mayor); patologías tiroideas (hipotiroidismo); trastornos hematológicos y oncológicos; enfermedades infecciosas (virus de inmunodeficiencia humana (VIH); desórdenes neurológicos (esclerosis múltiple); desórdenes respiratorios crónicos enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y apnea del sueño.
- Pacientes sin diagnóstico confirmado de COVID-19.
- Pacientes con infección por SARS-CoV-2 los últimos 3 meses previos al estudio.

Variables de estudio

Clínicas

- Comorbilidades: presencia de comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, asma, obesidad, enfermedad cardiovascular, COVID-19 persistente y enfermedad renal crónica.
- Edad: tiempo de vida de una persona en años.
- Sexo: autoreportado, como hombre o mujer.

- Hospitalización: proceso de ingreso a un hospital para recibir atención médica o quirúrgica que implica pasar al menos una noche en el hospital o tener una cama asignada.
- Ingreso a unidad de terapia intensiva: requerimiento de una sección de un hospital o centro de atención médica que proporciona atención a pacientes con problemas de salud potencialmente mortales.
- Índice de masa corporal (IMC) de seguimiento: cálculo que relaciona el peso y la estatura con la fórmula: peso (kilogramos) / estatura (metros)².
- Vitamina D: grupo de compuestos liposolubles formados por colecalciferol y el ergocalciferol
- Marcadores inflamatorios al ingreso: Proteína C reactiva y deshidrogenasa láctica.

Genéticas:

- Polimorfismos genéticos asociados con fatiga crónica

Procedimientos

1. Recolección de datos clínicos: entrevistas y revisión de historial médico.

Los datos clínicos se obtuvieron de los expedientes clínicos electrónicos de los pacientes del INCMNSZ, incluyendo su fecha de ingreso a hospitalización del evento agudo de la infección por COVID-19 o al momento de la toma de muestra de hisopado con presencia de SARS-CoV-2. Se recopiló información de contacto incluyendo su número telefónico y dirección, así como información relacionada a nivel socioeconómico, estatus actual (vivo o fallecido y causa de muerte), fecha de nacimiento, escolaridad en años, peso, talla, IMC, PCR en tiempo real para confirmar presencia del virus SARS-CoV-2, hospitalización, si fue necesario internamiento en unidad de cuidados intensivos, antecedentes de obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, hipertensión arterial sistémica, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus tipo 2 y en caso de presentarlo fecha de diagnóstico y edad, fecha de toma de muestra sanguínea para procesamiento de exámenes de laboratorio, donde al ingreso hospitalario se cuantificaron los nivel sanguíneos de VD, proteína C reactiva y deshidrogenasa láctica.

Personal médico entrenado contactó a los participantes vía telefónica para programar una cita presencial en el INCMNSZ. Por su alta especificidad, su fácil utilidad en la exclusión de otras enfermedades, y con criterios clínicos bien estandarizados para diferenciar las

posibles causas de fatiga, la definición del caso se estableció conforme a los CCC utilizando el cuestionario de síntomas de DePaul: formato breve en español (DSQ-SF) (Jason y Coffin, 2022) e instrumento de encuesta de formato breve de 36 preguntas la versión de RAND-36 en español (SF-36) (*36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36)*, s. f.-b) en conjunto. Los criterios de definición de caso que se utilizaron requieren una duración de los síntomas de al menos 6 meses.

En el DSQ-SF se evaluaron los siguientes dominios: fatiga, estado post-esfuerzo, problemas para dormir, problemas neurológicos/cognitivos, dolor, autonómico, neuroendocrino e inmune. El cuestionario cuenta con una escala de 0-4 en las preguntas de frecuencia y gravedad, con una caracterización de frecuencia de 0= ninguna de las veces, 1= un poco de tiempo, 2= aproximadamente la mitad del tiempo, 3= la mayor parte del tiempo y 4= todo el tiempo. En gravedad, con 0= síntoma no presente, 1= leve, 2= moderado, 3= severo y 4= muy severo. Se consideró como sospecha de síndrome fatiga crónica, al individuo que obtuvo una puntuación ≥ 2 en las preguntas de frecuencia y gravedad, en al menos 2 dominios.

La disfunción física y social, el dolor corporal, el bienestar emocional, la percepción general de la salud y el cambio en la salud se evaluaron utilizando el cuestionario SF-36. Este cuestionario actúa como una herramienta de medición genérica para valorar la percepción de la salud, la progresión de la enfermedad y el deterioro experimentado debido a la enfermedad. El SF-36, tiene una escala que varía de 0 a 100 puntos. Estas escalas son confiables para diferenciar la fatiga asociada con el SFC/EM de la fatiga vinculada a otras condiciones patológicas. Se toman en cuenta 3 áreas específicas, que son: rol físico (normal de ≥ 50 puntos) funcionamiento social (normal de ≥ 62.5 puntos) y vitalidad (normal de ≥ 35 puntos). Con una puntuación de preguntas del rol físico de respuesta 1= 0 y respuesta 2= 100.

En funcionamiento social las respuestas de la pregunta 20 con puntuación de 1= 100, 2= 75, 3=50, 4=25 y 5=0, en la pregunta 32 1= 0, 2= 25, 3= 50, 4= 75 y 5= 100. En vitalidad en las preguntas 23 y 27 1= 100, 2= 80, 3= 60, 4= 40, 5= 20 y 6= 0, en las preguntas 29 y 31 1= 0, 2= 20, 3= 40, 4= 60, 5= 80 y 6= 100. En los cuales se promediaron los puntajes por cada área para obtener los puntos de corte y consideraron sospecha de SFC/EM cuando cumplieron con 2 de los 3 límites de puntuación según el cuestionario.

2. Recolección de Datos Genéticos

La evaluación genética se realizó mediante una toma de muestra de sangre de los pacientes de estudio, para extracción de ADN, utilizando el kit comercial Qiamp 96 DNA Blood Kit de Qiagen. Las variantes genéticas de interés se genotipificaron usando el arreglo Global Screening Array (GSA) v2 Illumina, en un laboratorio especializado externo.

Análisis estadístico

Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la normalidad de las variables de interés. Para las variables numéricas se utilizaron medias y desviación estándar o mediana y rango intercuantil, según la distribución de los datos. Para las variables categóricas se usaron frecuencias absolutas y relativas.

Se dividió la muestra en dos grupos: 1) pacientes con SFC/EM presente y 2) pacientes sin SFC/EM. De ambos grupos se describen las características demográficas, índice de masa corporal de seguimiento al momento del estudio, comorbilidades, hallazgos de laboratorio y variantes genéticas.

Se realizaron comparaciones entre los grupos con base en la distribución de las variables y el número de grupos analizados. Se usó la prueba de t de Student para muestras independientes o U de Mann-Whitney para variables numéricas, dependiendo de su distribución, o chi-cuadrada para variables categóricas. Todos los valores de p se consideraron como significativos cuando el valor de p fue ≤ 0.05 . Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS Statistics v.25.

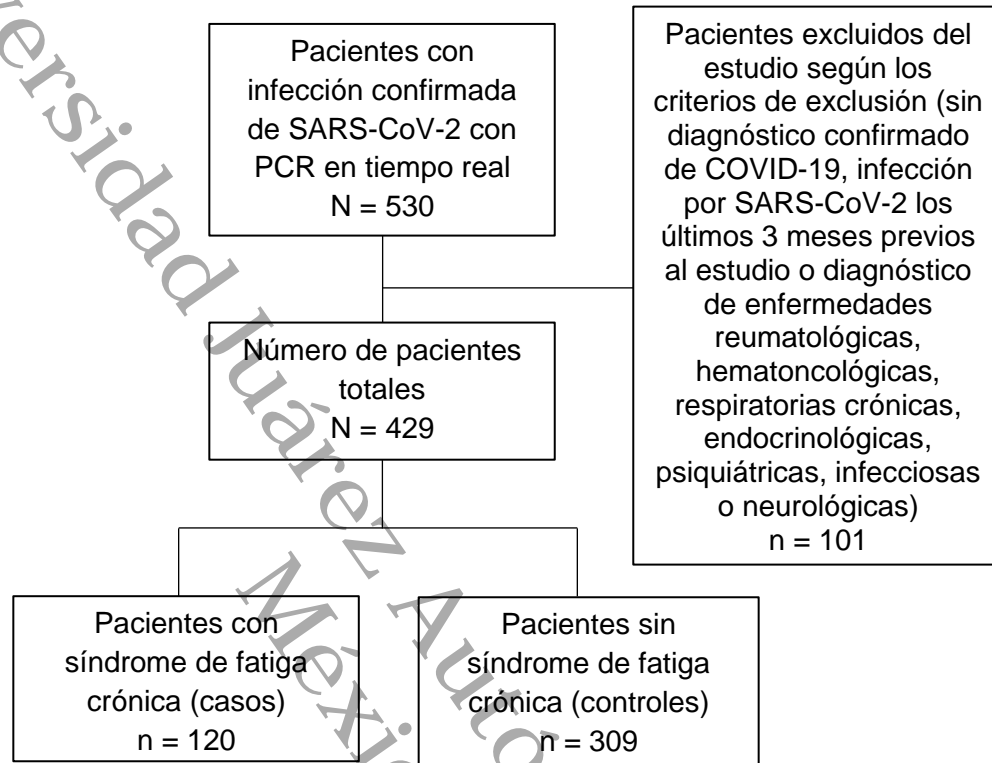
RESULTADOS

Población de estudio

Se evaluó un total de 530 pacientes, de los cuales 101 fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión. Finalmente se obtuvo una muestra de 429 pacientes. Se analizaron los 429 pacientes, de los cuales 120 (27.9%) cumplieron los criterios para SFC/EM, según los CCC, posterior a la infección por SARS-CoV-2. Los 309 restantes no cumplieron los CCC y fueron considerados como controles (Figura 1).

Figura 1.

Diagrama de flujo de selección de la población de estudio



Características de la población: hallazgos demográficos, clínicos y de laboratorio

Los datos demográficos, clínicos y de laboratorio se describen en la tabla 6.

Respecto a los datos demográficos, analizados en todo el universo de la muestra se determinó que, la media de la edad fue de 51.6 años (DE 11.3), 185 correspondió a mujeres (43.1%), la mediana del índice de masa corporal fue de 29.4 (RIC 26.4-32.7). En cuanto a los biomarcadores, la mediana de los valores séricos para la proteína C reactiva fue de 13.0 mg/dL (RIC 6.1-20.7), deshidrogenasa láctica 335 mg/dL (RIC 269-429) y VD 19.4 ng/mL (RIC 15.2-25.1). Las comorbilidades con mayor prevalencia en la población de estudio fueron: hospitalización (n=303, 70.6%), obesidad (n=184, 46.5%), hipertensión arterial sistémica, (n=78, 18.2%), diabetes mellitus tipo 2 (n=73, 17.0%) e ingreso a UTI (n=92, 21.4%).

El análisis de los datos demográficos, entre los pacientes con SFC/EM (caso) y sin SFC/EM (control) mostró que, la media de la edad fue de 51.2 años (DE 10.5) vs 51.7 años (DE 11.7) entre los pacientes sin SFC/EM (controles) ($p = 0.652$). En cuanto al sexo autoreportado, hubo 65 (54.2%) mujeres en los casos vs 120 (38.8%) en los controles ($p = 0.004$), la mediana del índice de masa corporal fue de 30.1 (RIC 28.9-34.0) vs 29.2 (RIC 26.0-32.2), siendo más alto en el grupo con SFC/EM que en los controles ($p = 0.004$). Los eventos o comorbilidades con mayor frecuencia entre los pacientes con SFC/EM fueron: hospitalización (72.5%), obesidad (51.9%), así como e ingreso a UTI (24.2%), aunque se observa una tendencia de mayor prevalencia respecto a estas comorbilidades en el grupo caso de SFC/EM vs el control, estas diferencias no fueron significativas. Sin embargo, sí hubo una diferencia en cuanto a la prevalencia en el grupo caso de SFC/EM vs el control, de comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2 (25.0% vs 13.9% respectivamente, $p = 0.006$) e hipertensión arterial sistémica (24.2% vs 15.9% respectivamente, $p = 0.045$).

Entre los biomarcadores estudiados de los individuos con SFC/EM vs los controles, se observó una mediana en los niveles séricos de proteína C reactiva de 12.7 mg/dL (RIC 6.9-23.3) vs 13.2 mg/dL (RIC 5.8-20.4), deshidrogenasa láctica de 315 mg/dL (RIC 256-406) vs 344 mg/dL (RIC 270-443) y VD 18.9 ng/mL (RIC 15.9-23.2) vs 20.2 (RIC14.8-25.8), respectivamente. Aunque no hubo diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los anteriores biomarcadores, entre casos y controles de SFC/EM.

Tabla 6

Hallazgos clínicos y de laboratorio en pacientes con SFC/EM

Variable	Total (n = 429)	SFC/EM+ (n = 120)	SFC/EM- (n = 309)	Valor de <i>p</i>
Edad, media (DE), años	51.6 (11.3)	51.2 (10.5)	51.8 (11.7)	0.652
Edad, mediana (RIC), años	52 (44–60)	52 (44–59)	52 (44–60)	0.750
Mujeres, n (%)	185 (43.1)	65 (54.2)	120 (38.8)	0.004
Índice de masa corporal, mediana (RIC)	29.4 (26.4–32.7)	30.2 (28.0–34.0)	29.2 (26.0–32.2)	0.004
Comorbilidades, n (%)				
Hipertensión arterial sistémica	78 (18.2)	29 (24.2)	49 (15.9)	0.045

Obesidad	184 (46.5)	56 (51.9)	128 (44.4)	0.188
Diabetes mellitus tipo 2	73 (17.0)	30 (25.0)	43 (13.9)	0.006
Asma	8 (1.9)	3 (2.5)	5 (1.6)	0.544
Enfermedad cardiovascular	13 (3.0)	6 (5.0)	7 (2.3)	0.138
Insuficiencia renal crónica	12 (2.8)	4 (3.3)	8 (2.6)	0.675
Hospitalización	303 (70.6)	87 (72.5)	216 (69.9)	0.596
UTI	92 (21.4)	29 (24.2)	63 (20.4)	0.392
COVID-19 persistente	81 (18.9)	27 (22.5)	54 (17.5)	0.233
Proteína C reactiva, mediana (RIC), mg/dL	13.0 (6.1–20.7)	12.7 (6.9–23.3)	13.2 (5.8–20.4)	0.744
Deshidrogenasa láctica, mediana (RIC), U/L	335 (269–429)	315 (256–406)	344 (270–443)	0.231
Vitamina D, mediana (RIC), ng/mL	19.6 (15.2–25.1)	18.9 (15.9–23.2)	20.2 (14.8–25.8)	0.465

Nota. SFC/EM+ síndrome de fatiga crónica positivo/ encefalitis miálgica, SFC/EM- síndrome de fatiga crónica/encefalitis miálgica negativo, UTI unidad de terapia intensiva, RIC rango intercuantil, DE desviación estándar. Se compararon dos grupos: 1) pacientes con SFC/EM positivo y 2) pacientes sin SFC/EM. Se usó las pruebas de *t* de Student para muestras independientes (variable edad), U de Mann-Whitney para variables numéricas, o chi-cuadrada para variables categóricas.

Hallazgos genéticos

Los datos de los *SNP* se describen en la tabla 7.

La frecuencia genotípica de *NR3C1* (rs1866388) entre la población fue de AA 205 pacientes (79.5%), GA 49 pacientes (19.0%) y GG 4 pacientes (1.6%); de *TNF- α* (rs1800629) fue de GG 237 pacientes (91.9%), AG 21 pacientes (8.1%) y AA 0 pacientes (0.0%); de *COMT* (rs4680) fue de GG 102 pacientes (39.5%), AG 117 pacientes (45.3%) y AA 39 pacientes (15.1%); para VDR *Taq1* (rs731236) fue de GG 7 pacientes (2.7%), GA 78 pacientes (30.2%) y AA 173 pacientes (67.1%) para VDR *Apa1* (rs7975232) fue de AA 34 pacientes (13.2%), AC 112 (43.4%) y CC 112 pacientes (43.4%); y para VDR *Fok1* (rs2228570) fue de AA 88 pacientes (34.1%) GA, 120 pacientes (46.5%), y GG 50 pacientes (19.4%).

Respecto a la frecuencia genotípica entre los pacientes que tuvieron SFC/EM y los que no lo presentaron, se encontró una diferencia estadísticamente significativa para el genotipo AG del *SNP* rs1800629 codificado en el gen *TNF- α* , en pacientes con SFC/EM vs controles (14.3% vs 5.9%, $p = 0.028$) (tabla 7), para VDR *Apa1* (rs7975232) se observó una

frecuencia mayor del genotipo CC (51.4%) en los pacientes con SFC/EM vs sus controles (40.4%); sin embargo, no se encontró diferencia significativa ($p = 0.248$). Para VDR *Taq1* (rs731236) en los pacientes con SFC/EM, se encontró una mayor proporción del genotipo AA (78.6%) vs los controles (62.8%), sin llegar a la significancia estadística ($p = 0.055$). En el resto de los polimorfismos *NR3C1* (rs1866388), *COMT* (rs4680) y VDR *FokI* (rs2228570) no se encontraron diferencias entre los diferentes genotipos, entre los pacientes con SFC/EM y sus controles.

Tabla 7

Hallazgos genéticos en pacientes con SFC/EM

Variable	Todos (n =258)	SFC/EM+ (n = 70)	SFC/EM- (n = 188)	Valor de <i>p</i>
<i>NR3C1</i> (rs1866388) G, n (%)				
AA, n (%)	205 (79.5)	54 (77.1)	151 (80.3)	
GA, n (%)	49 (19.0)	14 (20.0)	35 (18.6)	0.556
GG, n (%)	4 (1.6)	2 (2.9)	2 (1.1)	
<i>TNF-α</i> (rs1800629) A, n (%)				
GG, n (%)	237 (91.9)	60 (85.7)	177 (94.1)	
AG, n (%)	21 (8.1)	10 (14.3)	11 (5.9)	0.028
AA, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
<i>COMT</i> (rs4680) A, n (%)				
GG, n (%)	102 (39.5)	30 (42.9)	72 (38.3)	
AG, n (%)	117 (45.3)	31 (44.3)	86 (45.7)	0.735
AA, n (%)	39 (15.1)	9 (12.9)	30 (16.0)	
VDR <i>TaqI</i> (rs731236) A, n (%)				
GG, n (%)	7 (2.7)	1 (1.4)	6 (3.2)	
GA, n (%)	78 (30.2)	14 (20.0)	64 (34.0)	0.055
AA, n (%)	173 (67.1)	55 (78.6)	118 (62.8)	
VDR <i>Apal</i> (rs7975232) C, n (%)				
AA, n (%)	34 (13.2)	8 (11.4)	26 (13.8)	
AC, n (%)	112 (43.4)	26 (37.1)	86 (45.7)	0.284
CC, n (%)	112 (43.4)	36 (51.4)	76 (40.4)	

VDR Fokl (rs2228570) G, n (%)

AA, n (%)	88 (34.1)	21 (30.0)	67 (35.6)	
GA, n (%)	120 (46.5)	36 (51.4)	84 (44.7)	0.604
GG, n (%)	50 (19.4)	13 (18.6)	37 (19.7)	

Nota. SFC/EM+ síndrome de fatiga crónica positivo/ encefalitis miálgica, SFC/EM- síndrome de fatiga crónica/encefalitis miálgica negativo. Se compararon dos grupos: 1) pacientes con SFC/EM positivo y 2) pacientes con SFC/EM negativo. Se usó la prueba de chi-cuadrada.

DISCUSIÓN

En este estudio, de los 429 pacientes evaluados el 27.9% cumplieron con los CCC para SFC/EM. Este hallazgo podría relacionarse con la desregulación de la respuesta inmunitaria y la tormenta de citosinas causadas por la infección del SARS-CoV-2 durante el evento agudo (Poenaru et al., 2021), si bien, en la población se excluyeron otras enfermedades preexistentes al contagio por SARS-CoV-2 que pudieran ser causales de fatiga, en la población general esta condición podría explicarse por el número de comorbilidades e infecciones virales del individuo, o bien, situaciones biológicas estresantes previas, que en conjunto podrían desencadenar el SFC/EM (Campos et al., 2022).

La evidencia actual respecto a la relación causal del SARS-CoV-2 con el SFC/EM sigue en estudio y no es tan sólida como lo es con otros virus, siendo la mononucleosis infecciosa causada por el VEB la más reportada y con mayor evidencia en la actualidad (Poenaru et al., 2021). En un estudio de cohorte de 618 pacientes diagnosticados con una infección viral no especificada, el 12.9 % cumplió con los criterios de fatiga crónica (Poenaru et al., 2021). En otro estudio de 56 países, la fatiga post-COVID-19 fue reportada 7 meses posteriores a la infección inicial, así como el malestar post-esfuerzo, entre otros (Campos et al., 2022). El SFC/EM también se ha relacionado con pandemias recientes, por ejemplo, en 2009 causada por el influenza virus A subtipo H1N1 donde los pacientes presentaron una incidencia más alta para SFC/EM posterior a la infección (Poenaru et al., 2021).

En nuestros hallazgos, la prevalencia del SFC/EM fue significativamente mayor en el sexo femenino, con una prevalencia de 1.18 veces más que en el masculino, lo que coincide con la literatura actual, donde Lim et al. encontraron una prevalencia 1.5 mayor en dicho sexo. Estos hallazgos podrían deberse a las diferencias hormonales desencadenadas en su mayoría durante la pubertad, diferencia en el nivel de anticuerpos o factores ambientales y

sociales, por ejemplo, se ha reportado que las mujeres asisten en mayor medida a revisiones médicas mejorando la detección oportuna; sin embargo, aún no hay evidencia concluyente al respecto (Salari et al., 2022, Lim et al., 2020).

En cuanto a la edad, no se encontró una diferencia significativa entre los pacientes con SFC/EM y sin SFC/EM. Estos hallazgos difieren con lo reportado por Salari et al. donde reportan una relación entre la fatiga y la edad, teniendo una prevalencia mayor en pacientes adultos que en jóvenes (Salari et al., 2022).

Adicionalmente se observó una frecuencia más alta de comorbilidades, como diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica entre los pacientes con SFC/EM, en contraste con los pacientes sin SFC/EM. En cuanto a la hospitalización, ingreso a UTI, obesidad, COVID-19 persistente, enfermedad cardiovascular, asma e insuficiencia renal crónica solo encontramos tendencias con una frecuencia más alta entre los pacientes con SFC/EM; sin embargo, no se halló significancia estadística. Esto podría deberse al tamaño muestral de nuestro estudio, por lo que se requieren más investigaciones al respecto.

Dichas tendencias podrían asociarse con lo reportado por Campos et al. los cuales reportan una mayor prevalencia de fatiga post-COVID-19 en los pacientes que fueron hospitalizados respecto a los manejados de manera ambulatoria, así como la duración de su estancia hospitalaria (Campos et al., 2022).

Por otro lado, entre los biomarcadores encontramos niveles séricos menores de proteína C reactiva y deshidrogenasa láctica en pacientes con SFC/EM, comparados con sus controles. Esto podría deberse a que estos biomarcadores tal vez no tienen gran participación con el desarrollo SFC/EM y a nuestra limitación del tamaño muestral, por lo que a futuro podrían evaluarse otros marcadores más específicos como son la interleucina-8 y ANA que no fue posible medir en este estudio.

En cuanto al SFC/EM y el nivel de la VD, no se encontraron hallazgos estadísticamente significativos; sin embargo, sí se observó una tendencia hacia un nivel de deficiencia de vitamina D en pacientes con SFC/EM y uno de insuficiencia entre los pacientes sin SFC/EM, encontrando niveles deficientes en la población de estudio, lo que coincide con lo encontrado por Di Molfetta et al.

En primera instancia esto podría relacionarse con nuestros hallazgos entre las comorbilidades, ya que se ha encontrado que un nivel óptimo de VD provee protección para el desarrollo de hipertensión arterial sistémica y alteraciones en el metabolismo de la glucosa (Di Molfetta et al., 2024). Por su parte, la VD se ha relacionado controversialmente con otras enfermedades causantes de fatiga, como trastornos neuromusculares, neuropsiquiátricos, reumatológicos, cáncer, entre otros, por lo que es necesario más estudios al respecto (Di Molfetta et al., 2024).

En el presente estudio se evaluaron seis *SNPs* que han sido relacionados con el SFC/EM. Para el genotipo AG del *SNP* rs1800629 para el gen *TNF- α* se halló una diferencia significativa en pacientes con SFC/EM en comparación con los que no lo presentaron, teniendo una prevalencia más alta en el primer grupo de estudio. Esto contrasta con lo encontrado por T. Wang et al., donde encontraron una prevalencia más alta para el genotipo GG en pacientes con SFC/EM. Esta discrepancia puede deberse a la diferencia étnica de la población de estudio ya que incluyeron en su mayoría poblaciones estadounidenses y europeas con comorbilidades como cáncer en donde podría ser más prevalente el genotipo GG, siendo probable que, para este tipo de población el alelo de riesgo sea el G (T. Wang et al., 2017).

Esta diferencia en la frecuencia del *SNP* podría explicarse por una mayor respuesta inflamatoria causada por una mayor transcripción del gen *TNF- α* , por lo tanto, aumento en la producción de *TNF- α* . Sin embargo, se requieren más estudios al respecto ya que Steiner et al. mencionan que los datos sobre una asociación con niveles séricos elevados de *TNF- α* y el SFC/EM aun no son concluyentes (Steiner et al., 2020).

Cabe mencionar que se encontró un *SNP* muy cerca de la significancia estadística. El *SNP* rs731236 para el gen *VDR TaqI*, donde el genotipo AA tuvo una frecuencia mayor en pacientes con SFC/EM. Así mismo, se encontró una frecuencia más alta del genotipo CC del *SNP* rs7975232 para el gen *Apal* entre los pacientes con SFC/EM y los que no lo presentaron; sin embargo, no se obtuvo significancia estadística de ambos *SNPs*.

Estos hallazgos concuerdan con lo reportado por Alhammadin et al. los cuales reportan que tanto *Apa1* y *Taq1* se relacionan con fatiga y mialgias un mes después de la infección por SARS-CoV-2 (Alhammadin et al., 2023). *Taq1* se relacionó con cambios en la estructura del VDR mientras que *Apal* con la expresión del mismo y ambos con la desregulación de la

actividad del receptor lo que podría repercutir en las funciones de la VD en el organismo (Alhammadin et al., 2023). Respecto a las variantes rs1866388, rs4680 y rs2228570, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos estudiados.

CONCLUSIÓN

En conclusión, estos hallazgos muestran una alta prevalencia del SFC/EM en pacientes con infección previa por SARS-CoV-2. Asimismo, se identificó que comorbilidades metabólicas preexistentes como diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica fueron más prevalentes entre los pacientes que presentaron SFC/EM. No se encontró diferencia significativa de los marcadores inflamatorios como proteína C reactiva y deshidrogenasa láctica, en cuanto a los grupos de estudio de SFC/EM post-COVID-19. Adicionalmente, se encontró una mayor prevalencia del polimorfismo rs1800629 del gen *TNF- α* , mientras que la variante rs731236 mostró tendencia cercana a la significancia estadística, lo que requiere confirmación en estudios posteriores.

Estos resultados refuerzan la necesidad de establecer protocolos de vigilancia clínica activa en población post-COVID-19, especialmente en pacientes con comorbilidades metabólicas como diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica. Asimismo, la incorporación de perfiles genéticos para la identificación de subgrupos de alto riesgo, sentando las bases para futuras estrategias de medicina personalizada en el manejo y prevención del SFC/EM.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Entre las limitaciones del presente estudio se destaca un tamaño de muestra relativamente bajo, así como la falta de acceso a mediciones de biomarcadores inflamatorios más específicos que podrían ser útiles para el pronóstico clínico en revisiones futuras.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alhammadin, G., Jarrar, Y., Madani, A., & Lee, S. (2023). Exploring the influence of VDR genetic variants TaqI, ApaI, and FokI on COVID-19 severity and long-COVID-19 symptoms. *Journal of Personalized Medicine*, 13(12), 1663. <https://doi.org/10.3390/jpm13121663>
2. Annesley, S. J., Missailidis, D., Heng, B., Josev, E. K., & Armstrong, C. W. (2024). Unravelling shared mechanisms: Insights from recent ME/CFS research to illuminate long COVID pathologies. *Trends in Molecular Medicine*, 30(5), 443-458. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2024.02.003>
3. Basted, A. C., & Marshall, L. M. (2015). Review of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: An evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians. *Reviews on Environmental Health*, 30(4). <https://doi.org/10.1515/reveh-2015-0026>
4. Cabanas, H., Muraki, K., Eaton, N., Balinas, C., Staines, D., & Marshall-Gradisnik, S. (2018). Loss of Transient Receptor Potential Melastatin 3 ion channel function in natural killer cells from Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis patients. *Molecular Medicine*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s10020-018-0046-1>
5. Campi, I., Gennari, L., Merlotti, D., Mingiano, C., Frosali, A., Giovanelli, L., Torlasco, C., Pengo, M. F., Heilbron, F., et. al. (2021). Vitamin D and COVID-19 severity and related mortality: A prospective study in Italy. *BMC Infectious Diseases*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06281-7>
6. Campos, M. C., Nery, T., Starke, A. C., De Bem Alves, A. C., Speck, A. E., & Aguiar, A. S. (2022). Post-viral fatigue in COVID-19: A review of symptom assessment methods, mental, cognitive, and physical impairment. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 142, 104902. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104902>
7. Camporesi, G., Payró, R. H., Esses, T. L., Samperio, M. J. P., González, A. M., & Sánchez-Muniz, F. J. (2022). Vitamin D and polymorphisms of VDR and GC genes in the severity and mortality from COVID-19: A systematic review. *Nutrición Hospitalaria*. <https://doi.org/10.20960/nh.04299>
8. Chen, T., Chang, C., Yang, C., Tsai, I., Wei, C., Yang, H., & Yang, C. (2023). Neuroimmunological effect of vitamin D on neuropsychiatric long COVID syndrome: A review. *Nutrients*, 15(17), 3802. <https://doi.org/10.3390/nu15173802>

9. Di Molfetta, I. V., Bordoni, L., Gabbianelli, R., Sagratini, G., & Alessandrini, L. (2024). Vitamin D and its role on the fatigue mitigation: A narrative review. *Nutrients*, 16(2), 221. <https://doi.org/10.3390/nu16020221>
10. Gomaa, A. A., Abdel-Wadood, Y. A., Thabet, R. H., & Gomaa, G. A. (2023). Pharmacological evaluation of vitamin D in COVID-19 and long COVID-19: Recent studies confirm clinical validation and highlight metformin to improve VDR sensitivity and efficacy. *Inflammopharmacology*, 32(1), 249-271. <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01383-x>
11. Greenhalgh, T., Sivan, M., Perlowski, A., & Nikolich, J. Ž. (2024). Long COVID: a clinical update. *The Lancet*, 404(10453), 707-724. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)01136-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)01136-x)
12. Jackson, C. B., Farzan, M., Chen, B., & Choe, H. (2021). Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 23(1), 3-20. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00418-x>
13. Jason, L. & Coffin, N. (2022). *DePaul Symptom Questionnaire - Short Form (DSQ-SF) Spanish Translation*.
14. Legler, F., Meyer-Arndt, L., Mödl, L., Kedor, C., Freitag, H., Stein, E., Hoppmann, U., Rust, R., Wittke, K., Siebert, N., Behrens, J., Thiel, A., Konietzschke, F., Paul, F., Scheibenbogen, C., & Bellmann-Strobl, J. (2023). Long-term symptom severity and clinical biomarkers in post-COVID-19/chronic fatigue syndrome: Results from a prospective observational cohort. *EClinicalMedicine*, 63, 102146. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102146>
15. Lim, E., Ahn, Y., Jang, E., Lee, S., Lee, S., & Son, C. (2020). Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *Journal Of Translational Medicine*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02269-0>
16. Lv, Y., Zhang, T., Cai, J., Huang, C., Zhan, S., & Liu, J. (2022). Bioinformatics and systems biology approach to identify the pathogenetic link of Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.952987>
17. Martellucci, C. A., Flacco, M. E., Cappadona, R., Bravi, F., Mantovani, L., & Manzoli, L. (2020). SARS-CoV-2 pandemic: An overview. *Advances In Biological Regulation*, 77, 100736. <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2020.100736>

18. McCarthy, M. J. (2022). Circadian rhythm disruption in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Implications for the post-acute sequelae of COVID-19. *Brain Behavior & Immunity - Health*, 20, 100412. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2022.100412>
19. Nguyen, T., Staines, D., Nilius, B., Smith, P., & Marshall-Gradisnik, S. (2016). Novel identification and characterisation of Transient receptor potential melastatin 3 ion channels on Natural Killer cells and B lymphocytes: effects on cell signalling in Chronic fatigue syndrome/Myalgic encephalomyelitis patients. *Biological Research*, 49(1). <https://doi.org/10.1186/s40659-016-0087-2>
20. Poenaru, S., Abdallah, S. J., Corrales-Medina, V., & Cowan, J. (2021). COVID-19 and post-infectious myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a narrative review. *Therapeutic Advances In Infectious Disease*, 8. <https://doi.org/10.1177/20499361211009385>
21. Proal, A. D., VanElzaker, M. B., Aleman, S., Bach, K., Boribong, B. P., Buggert, M., Cherry, S., Chertow, D. S., Davies, H. E., Dupont, C. L., Deeks, S. G., Eimer, W., Ely, E. W., Fasano, A., Freire, M., Geng, L. N., Griffin, D. E., Henrich, T. J., Iwasaki, A., Wherry, E. J. (2023). SARS-CoV-2 reservoir in post-acute sequelae of COVID-19 (PASC). *Nature Immunology*, 24(10), 1616-1627. <https://doi.org/10.1038/s41590-023-01601-2>
22. Salari, N., Khodayari, Y., Hosseinian-Far, A., Zarei, H., Rasoulpoor, S., Akbari, H., & Mohammadi, M. (2022). Global prevalence of chronic fatigue syndrome among long COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *BioPsychoSocial Medicine*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s13030-022-00250-5>
23. Sebaiti, M. A., Hainselin, M., Gounden, Y., Sirbu, C. A., Sekulic, S., Lorusso, L., Nacul, L., & Authier, F. J. (2022). Systematic review and meta-analysis of cognitive impairment in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04764-w>
24. Steiner, S., Becker, S. C., Hartwig, J., Sotzny, F., Lorenz, S., Bauer, S., Löbel, M., Stittrich, A. B., Grabowski, P., & Scheibenbogen, C. (2020). Autoimmunity-Related Risk Variants in PTPN22 and CTLA4 Are Associated With ME/CFS With Infectious Onset. *Frontiers In Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00578>
25. Sukocheva, O. A., Maksoud, R., Beeraka, N. M., Madhunapantula, S. V., Sinelnikov, M., Nikolenko, V. N., Neganova, M. E., Klochkov, S. G., Kamal, M. A., Staines, D. R., & Marshall-Gradisnik, S. (2022). Analysis of post COVID-19 condition and its overlap with

- myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Journal of Advanced Research*, 40, 179-196. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2021.11.013>
26. Thaweethai, T., Jolley, S. E., Karlson, E. W., Levitan, E. B., Levy, B., McComsey, G. A., McCorkell, L., Nadkarni, G. N., Parthasarathy, S., Singh, U., Walker, T. A., Selvaggi, C. A., Shinnick, D. J., Schulte, C. C. M., Atchley-Challenner, R., Horwitz, L. I., Foulkes, A. S., Aberg, J. A., Adolphi, N. L., et. al. Zisis, S. (2023). Development of a definition of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *JAMA*, 329(22), 1934. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.8823>
27. 36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36). (s. f.-b). RAND. https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form/survey-instrument.html
28. Tziastoudi, M., Cholevas, C., Stefanidis, I., & Theoharides, T. C. (2022). Genetics of COVID-19 and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a systematic review. *Annals Of Clinical And Translational Neurology*, 9(11), 1838-1857. <https://doi.org/10.1002/acn3.51631>
29. Wang, P., Ma, J., Kim, Y., Son, A. Y., Syed, A. M., Liu, C., Mori, M. P., Huffstutler, R. D., Stolinski, J. L., Talagala, S. L., Kang, J., Walitt, B. T., Nath, A., & Hwang, P. M. (2023). WASF3 disrupts mitochondrial respiration and may mediate exercise intolerance in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 120(34). <https://doi.org/10.1073/pnas.2302738120>
30. Wang, T., Yin, J., Miller, A. H., & Xiao, C. (2017). A systematic review of the association between fatigue and genetic polymorphisms. *Brain Behavior and Immunity*, 62, 230-244. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.01.007>
31. Wong, T. L., & Weitzer, D. J. (2021). Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)—A systemic review and comparison of clinical presentation and symptomatology. *Medicina*, 57(5), 418. <https://doi.org/10.3390/medicina57050418>

ANEXOS

Cuestionario de síntomas de DePaul: formato breve (DSQ-SF)

Instrumento de encuesta de formato breve de 36 preguntas (SF-36)

Consentimiento informado

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

**DePaul Symptom Questionnaire – Short
Form DSQ – SF**

Para cada síntoma presentado abajo, por favor, circule **un número para la frecuencia** y **un número para la severidad:**

Por favor, complete el cuestionario de izquierda a derecha.

<p><u>Frecuencia:</u></p> <p>Durante los pasados 6 meses, ¿Qué tan frecuente ha tenido usted este síntoma? Para cada síntoma enlistado abajo, circule un número, tomando en cuenta que:</p> <p>0 = nunca 1 = poco tiempo 2 = la mitad del tiempo 3 = la mayor parte del tiempo 4 = todo el tiempo</p>	<p><u>Severidad:</u></p> <p>Durante los pasados 6 meses, ¿Qué tanto lo ha molestado a usted este síntoma? Para cada síntoma enlistado abajo, circule un número, tomando en cuenta que:</p> <p>0 = este síntoma no se presenta 1 = es leve 2 = es moderado 3 = es severo 4 = es muy severo</p>
--	--

Síntoma	Frecuencia:	Severidad:
1. Fatiga/cansancio extremo	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
2. Dolor o fatiga al día siguiente de actividades diarias no extenuantes	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
3. Un mínimo de ejercicio hace que usted se sienta físicamente cansado	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
4. No se siente descansado al despertarse por la mañana	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
5. Dolor en sus músculos	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
6. Hinchazón	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
7. Problemas para recordar cosas	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
8. Dificultad en poner atención por un período largo de tiempo	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
9. Problemas de intestino irritable	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
10. Se siente inestable al estar de pie, como si fuera a caerse	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
11. Extremidades frías (por ej: brazos, piernas, manos)	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
12. Siente frío o calor sin razón aparente	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
13. Siente síntomas de gripe	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
14. Algunos olores de comida, medicinas, o químicos le dan náuseas	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4

Instrumento de encuesta de formato breve de 36 preguntas (SF-36)

Cuestionario de la Encuesta de salud de 36 ítems de RAND 1.0

Elija una opción para cada elemento del cuestionario.

En general, ¿diría usted que su salud es:

- 1 - Excelente
 - 2- Muy bueno
 - 3 - Bueno
 - 4 - Justo
 - 5 - Pobre
-

En comparación con hace un año, ¿cómo calificaría ahora su salud en general?

- 1 - Mucho mejor ahora que hace un año
 - 2 - Un poco mejor ahora que hace un año
 - 3 - Más o menos lo mismo
 - 4 - Un poco peor ahora que hace un año
 - 5 - Mucho peor ahora que hace un año
-

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

Los siguientes puntos tratan sobre actividades que podrías realizar durante un día normal.

¿Tu **salud actual te limita** a la hora de realizar estas actividades? Si es así, ¿en qué medida?

- | | Sí, muy limitado | Sí, un poco limitado. | No, no está limitado en absoluto. |
|--|-------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| 3. Actividades vigorosas , como correr, levantar objetos pesados, participar en deportes extenuantes. | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 | <input type="radio"/> 3 |
| 4. Actividades moderadas , como mover una mesa, empujar una aspiradora, jugar a los bolos o al golf. | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 | <input type="radio"/> 3 |
| 5. Levantar o transportar alimentos | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 | <input type="radio"/> 3 |
| 6. Subir varios tramos de escaleras | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 | <input type="radio"/> 3 |
| 7. Subir un tramo de escaleras | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 | <input type="radio"/> 3 |
| 8. Inclinarsse, arrodillarse o encorvarse | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 | <input type="radio"/> 3 |
| 9. Caminar más de una milla | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 | <input type="radio"/> 3 |
| 10. Caminar varias cuadras | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 | <input type="radio"/> 3 |
| 11. Caminar una cuadra | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 | <input type="radio"/> 3 |
| 12. Bañarse o vestirse | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 | <input type="radio"/> 3 |

Durante las **últimas 4 semanas**, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas con su trabajo u otras actividades diarias regulares **como resultado de su salud física**?

	Sí	No
Reduce la cantidad de tiempo que dedicas al trabajo o a otras actividades.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	1	2
Logró menos de lo que le gustaría	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	1	2
Estaban limitados en el tipo de trabajo u otras actividades.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	1	2
Tuvo dificultades para realizar el trabajo u otras actividades (por ejemplo, le costó un esfuerzo adicional)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	1	2

Durante las **últimas 4 semanas**, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas con su trabajo u otras actividades diarias habituales **como resultado de algún problema emocional** (como sentirse deprimido o ansioso)?

Sí	No
Reduce la cantidad de tiempo que dedicas al trabajo o a otras actividades.	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2
Logró menos de lo que le gustaría	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2
No realizó el trabajo ni otras actividades con el cuidado habitual.	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2

Durante las **últimas 4 semanas**, ¿en qué medida su salud física o sus problemas emocionales han interferido en sus actividades sociales normales con familiares, amigos, vecinos o grupos?

- 1- De ningún modo
- 2 - Un poco
- 3 - Moderadamente
- 4 - Bastante
- 5 - Extremadamente

¿Cuánto dolor **corporal** ha tenido durante las **últimas 4 semanas**?

- 1 - Ninguno
 - 2 - Muy suave
 - 3 - Leve
 - 4 - Moderado
 - 5 - Grave
 - 6 - Muy grave
-

Durante las **últimas 4 semanas**, ¿en qué medida **el dolor** interfirió en su trabajo normal (incluyendo el trabajo fuera del hogar y las tareas domésticas)?

- 1- De ningún modo
 - 2 - Un poquito
 - 3 - Moderadamente
 - 4 - Bastante
 - 5 - Extremadamente
-

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

Estas preguntas tratan sobre cómo se siente y cómo le ha ido **en las últimas cuatro semanas.**

Para cada pregunta, dé la respuesta que más se acerque a cómo se ha sentido.

¿Cuánto tiempo durante las **últimas 4 semanas ...?**

- | | Todo el tiempo | La mayor parte del tiempo | Una buena parte del tiempo | Algunas veces | Un poco del tiempo | Ninguna de las veces |
|--|-------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 23. ¿Te sentiste lleno de energía? | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 | <input type="radio"/> 3 | <input type="radio"/> 4 | <input type="radio"/> 5 | <input type="radio"/> 6 |
| 24. ¿Has sido una persona muy nerviosa? | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 | <input type="radio"/> 3 | <input type="radio"/> 4 | <input type="radio"/> 5 | <input type="radio"/> 6 |
| 25. ¿Te has sentido tan deprimido que nada podía animarte? | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 | <input type="radio"/> 3 | <input type="radio"/> 4 | <input type="radio"/> 5 | <input type="radio"/> 6 |
| 26. ¿Te has sentido tranquilo y en paz? | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 | <input type="radio"/> 3 | <input type="radio"/> 4 | <input type="radio"/> 5 | <input type="radio"/> 6 |
| 27. ¿Tenías mucha energía? | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 | <input type="radio"/> 3 | <input type="radio"/> 4 | <input type="radio"/> 5 | <input type="radio"/> 6 |
| 28. ¿Te has sentido desanimado y triste? | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 | <input type="radio"/> 3 | <input type="radio"/> 4 | <input type="radio"/> 5 | <input type="radio"/> 6 |
| 29. ¿Te sentiste agotado? | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 | <input type="radio"/> 3 | <input type="radio"/> 4 | <input type="radio"/> 5 | <input type="radio"/> 6 |
| 30. ¿Has sido una persona feliz? | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 | <input type="radio"/> 3 | <input type="radio"/> 4 | <input type="radio"/> 5 | <input type="radio"/> 6 |
| 31. ¿Te sentiste cansado? | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 | <input type="radio"/> 3 | <input type="radio"/> 4 | <input type="radio"/> 5 | <input type="radio"/> 6 |

32. Durante las **últimas 4 semanas**, ¿cuánto tiempo **su salud física o sus problemas emocionales**

han interferido con sus actividades sociales (como visitar amigos, familiares, etc.)?

- 1 - Todo el tiempo
- 2 - La mayor parte del tiempo
- 3 - Algunas veces
- 4 - Un poco del tiempo
- 5 - Ninguna de las veces

¿Qué tan VERDADERA o FALSA es para usted **cada una de las siguientes afirmaciones?**

- | | Definitivamente
cierto | Mayormente
cierto | No
lo sé | Mayormente falso | Definitivamente
falso |
|--|---------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 33. Me enfermo con más facilidad que otras personas. | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 | <input type="radio"/> 3 | <input type="radio"/> 4 | <input type="radio"/> 5 |
| 34. Estoy tan saludable como cualquier otra persona que conozco. | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 | <input type="radio"/> 3 | <input type="radio"/> 4 | <input type="radio"/> 5 |
| 35. Espero que mi salud empeore. | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 | <input type="radio"/> 3 | <input type="radio"/> 4 | <input type="radio"/> 5 |
| 36. Mi salud es excelente | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 | <input type="radio"/> 3 | <input type="radio"/> 4 | <input type="radio"/> 5 |

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:

Factores de riesgo clínicos y genéticos asociados con la infección y severidad de la enfermedad por SARS-Cov-2 (COVID-19)

VERSIÓN FINAL, FECHA: 19 DE ABRIL 2023 (VERSIÓN 5)

Investigador principal: Dra. MARIA TERESA TUSIÉ LUNA

Dirección del investigador: UNIDAD DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y MEDICINA GENÓMICA VASCO DE QUIROGA 15, COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCION XVI, TLALPAN CD. MÉXICO, CP 14080

Teléfono de contacto del investigador (incluyendo uno para emergencias):

54 87 09 00 EXT 1340. CEL 044 55 54 56 26 53

Investigadores participantes: DR. CARLOS AGUILAR SALINAS

Nombre del patrocinador del estudio CONACyT

Dirección del patrocinador: INSURGENTES SUR 1582, COL CRÉDITO CONSTRUCTOR, BENITO JUÁREZ, CD. MÉXICO

Versión final del consentimiento informado y fecha de su preparación: FINAL, FECHA 19 DE ABRIL 2023 (VERSIÓN 5)

INTRODUCCIÓN:

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios con el fin de tomar una decisión informada. Este formato de consentimiento le dará la información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con el medico entrevistante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final se le pedirá que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

Procedimiento para dar su consentimiento: Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar en esta investigación, y puede solicitar todo el tiempo que requiera para considerar esta invitación. El investigador le explicara ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y tendrá todo el tiempo que requiera para pensar solo o con quien usted decida consultarlo para decirle al investigador acerca de su decisión.

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

Esta decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el instituto. Al final de esta explicación, usted debe entender los puntos siguientes:

- I. La justificación y los objetivos de la investigación.
- II. Los procedimientos que se utilizarán y su propósito, incluyendo la identificación de que son procedimientos experimentales.
- III. Los riesgos o molestias previstos.
- IV. Los beneficios que se pueden observar.
- V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto.
- VI. Garantía para recibir respuestas a las preguntas y aclarar cualquier duda sobre los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento de la materia.
- VII. La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que ello cree prejuicios que le impidan continuar con la atención y el tratamiento.
- VIII. La seguridad de que no va a identificar al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relativa a su privacidad.
- IX. El compromiso de proporcionar información actualizada obtenida durante el estudio, aunque esto podría afectar la disponibilidad para continuar su participación.
- X. La disponibilidad de tratamiento médico y compensación al cual legalmente tiene derecho, la institución de atención de la salud en el caso de daños a la orden, directamente causado por la investigación. Sin embargo, es su derecho solicitar más tiempo o llevar a casa este formulario antes de dar una decisión final en los días futuros.

INVITACIÓN PARA PARTICIPAR Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Estimado Sr. _____ El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán le invita a participar en esta investigación que tiene como objetivo identificar factores clínicos y genéticos que se asocien con un mayor riesgo de contagio con COVID-19 así como de desarrollar complicaciones o secuelas posteriores a la infección por COVID-19.

La duración del estudio es de 3 años.

El número aproximado de pacientes será de 6000.

Usted fue invitado al estudio debido a que fue atendido por COVID-19 en el INCMNSZ, participó anteriormente en algún otro protocolo de investigación conducido por la Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica, o bien, ha participado en el Programa de Vigilancia Epidemiológica del INCMNSZ durante la pandemia de COVID-19.

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

PROCEDIEMINTOS DEL ESTUDIO

Su participación en el estudio consistirá en varias entrevistas vía telefónica y una toma de muestra de sangre en ayuno. La primera entrevista incluirá preguntas referentes a su estilo de vida, historia clínica y antecedentes heredofamiliares y riesgo de exposición. A partir de esa primera llamada, el entrevistador realizará llamadas de seguimiento, mismas que serán de menor duración y tendrán como finalidad coleccionar información de contagio y/o síntomas relacionados con el COVID-19.

En ningún momento de la emergencia sanitaria será llamado a acudir al Instituto, sino hasta que las autoridades de salud lo consideren seguro y pertinente. Cuando esto sea posible, le pediremos que acuda al Instituto para la obtención de una muestra sanguínea para la determinación de anticuerpos específicos contra COVID-19. Dicha medición nos informará si usted ha desarrollado inmunidad contra la infección por COVID-19 y también le informará sobre su estado de salud metabólica en ese momento. Durante esta visita se le medirá la presión arterial, peso, talla y su composición corporal. Por último se le realizará una evaluación para determinar su función y masa muscular.

La muestra de sangre se tomará de la vena del brazo, de la misma manera en que se toma para análisis rutinario de sangre en un laboratorio clínico. Para la determinación de su perfil metabólico, se requiere de 9 a 12 horas de ayuno, por lo que su participación será necesaria por la mañana (07:00-09:00 am). No deberá hacer ninguna dieta especial días previos a sus citas. La toma de la muestra de sangre será aproximadamente 10 ml, la cual será dividida para un estudio de química sanguínea (glucosa, colesterol, triglicéridos) y para la determinación de anticuerpos contra COVID-19. La duración de la cita será de media hora. Una vez analizadas las muestras, usted será informado de los resultados.

Como parte del seguimiento de los pacientes afectados por COVID-19 se le hará la invitación telefónica o a través de mensajes de texto, para llenar un cuestionario referente a la posible presencia de complicaciones, después de la enfermedad por COVID-19.

Se le invitará también a acudir a una cita de seguimiento, donde se le realizará nuevas determinaciones de glucosa y lípidos sanguíneos, se le tomará la presión arterial, se determinará su composición corporal y se le realizarán distintas evaluaciones para identificar complicaciones metabólicas, cardiovasculares, cognitivas y neuropsiquiátricas. Esta segunda visita tiene una duración aproximada de 90 min.

Si usted padeció COVID-19 en los últimos 6-12 meses, será invitado a realizarse una curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) para determinar si padece alguna alteración en el metabolismo de la glucosa. Es posible que se le pida regresar para una evaluación adicional, 6 meses después.

RIESGOS E INCONVENIENTES

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

El Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, señala que la obtención de muestras biológicas representa un riesgo mínimo dentro de la investigación. Los riesgos de la toma de muestra sanguínea son: posibilidad de sangrado ligero o moretón en el sitio de la punción, mareo o sensación de desmayo y raramente puede producirse punción arterial. El personal que extraerá la muestra de sangre está entrenado para ello, lo que minimizará los riesgos de complicaciones.

Los datos acerca de su identidad y su información médica no serán revelados en ningún momento como lo estipula la ley, por tanto, en la recolección de datos clínicos usted no enfrenta riesgos mayores relativos a la protección de la confidencialidad la cual será protegida mediante la codificación de las muestras y de su información.

BENEFICIOS POTENCIALES

El seguimiento vía telefónica durante la contingencia sanitaria por COVID-19 le permitirá llevar un mejor control de sus posibles síntomas y dudas médicas y con ello, tomar medidas preventivas pertinentes respecto a su salud.

Además, el diagnóstico sobre su estado metabólico, podrá permitirle llevar un mejor control y con eso tomar medidas preventivas pertinentes respecto a su salud.

Gracias a su participación altruista, muchos individuos pueden beneficiarse al encontrar nuevas formas de atender y prevenir el contagio por COVID-19.

ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO

Usted puede solicitar los resultados de sus exámenes clínicos y de las conclusiones del estudio a la Dra. Ma. Teresa Tusié del INCMNSZ (tel. 54 87 09 00 ext 2252), durante todo el tiempo de la duración del protocolo. La investigación es un proceso largo y complejo. El obtener resultados finales del proyecto puede tomar varios años.

Sus datos permanecerán confidenciales al terminar el estudio; sin embargo, podrán ser utilizados para contactarle en caso de que se requiera información adicional o los resultados sugieran información relevante para usted.

Las responsabilidades de los participantes incluyen reportar algún cambio en los teléfonos de contacto.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO

Su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, no se afectará su relación con el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) su

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

hospital de referencia o su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho. Si decide participar, tiene la libertad de retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) o su hospital de referencia. Se le informará a tiempo si obtenemos nueva información que pueda afectar su decisión para continuar el estudio. Los procedimientos que serán necesarios si usted termina su participación en el estudio son dar aviso por escrito o vía telefónica a la Dra. Ma. Teresa Tusié.

CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios. Las muestras biológicas obtenidas no contendrán ninguna información personal y se codificará con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Por disposición legal las muestras biológicas, incluyendo la sangre, son catalogadas como residuos peligrosos biológicos-infecciosos y por esta razón durante el curso de la investigación su muestra no podrá serle devuelta.

Sus datos clínicos y genéticos podrán ser compartidos de manera anónima (ej. sin datos de identificación personal) con otros investigadores en México o en el extranjero, para fines de investigación, esto es, para la realización de proyectos análogos relacionados a la enfermedad COVID-19 y sus complicaciones. Sus muestras podrán ser almacenadas por los investigadores hasta por 10 años.

CONSIDERACIONES ECONÓMICAS

No se cobrará ninguna tarifa por participar en el estudio ni se le hará pago alguno. El investigador podrá cubrir los gastos de su transportación al Instituto hasta por una cantidad de 200 pesos por cita. Para ello, deberá presentar comprobantes o facturas.

COMPENSACIÓN

Si sufre lesiones como resultado de la toma de muestra sanguínea efectuada, personal de la institución le proporcionará el tratamiento inmediato. No nos haremos cargo de ninguna complicación ajena a las intervenciones antes descritas. No contamos con presupuesto para financiar compensaciones por lesiones. El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán no brinda ningún tipo adicional de compensación para cubrir el daño.

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN

Su participación es voluntaria; es decir, usted puede elegir no participar en el estudio.

POSIBLES PRODUCTOS COMERCIALES DERIVADOS DEL ESTUDIO

Las muestras biológicas colectadas durante el estudio así como los datos clínicos y genéticos generados serán propiedad de Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) y los investigadores responsables de este estudio. Usted podrá recibir los resultados de sus pruebas realizadas, así como su interpretación y posterior orientación por el personal del INCMNSZ. No obstante, los resultados de las pruebas genéticas realizadas serán confidenciales y serán publicadas una vez que se haya completado el estudio, o que se encuentren datos relevantes que beneficien el tratamiento de los pacientes.

Los códigos que identifican su muestra estarán solo disponibles a los investigadores titulares, quienes están obligados por Ley a no divulgar su identidad. Estos códigos serán guardados en un archivero con llave. Solo los investigadores tendrán acceso. Existe posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio. Su confidencialidad será protegida como lo marca la ley. Será mantenida asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

-Si es necesario para proteger sus derechos de bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia); o

-Es solicitado por la ley.

Monitores o auditores del estudio podrán tener acceso a la información de los participantes.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su material biológico y de su información, todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tiene su nombre. La Comisión de Ética que supervisan este estudio para que decidamos la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice para volver a contactarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo del proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos. Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio.

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

Para estudios genéticos

Por su participación en el estudio, podría ser necesario evaluar a los miembros de su familia. Sus familiares no serán contactados sin su permiso.

Su material genético no será utilizado con fines distintos a los mencionados en este documento. Si el investigador desea usarlo con fines distintos deberá notificarlo y solicitarle su firma en un documento similar al que usted está leyendo.

Los resultados de los estudios genéticos no serán incluidos en su expediente el Instituto, a menos que tengan implicaciones para su tratamiento.

Los resultados genéticos podrían ser causa de discriminación para las personas que tengan alguna anomalía que los predisponga a sufrir una enfermedad. Tomaremos las acciones necesarias para evitar que su información sea conocida por terceros que pudieran tomar acciones discriminatorias contra usted.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

En caso de que usted sufra un daño relacionado al estudio. Por favor póngase en contacto con la Dra. Teresa Tusié Luna en el INCMNSZ (tel. 54 87 09 00).

Si usted tiene preguntas respecto a sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el coordinador del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ (Dr. Sergio Hernández Jiménez Teléfono: 54870900 ext. 5045).

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción. Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mis muestras biológicas sanguíneas para ser utilizadas en este estudio. Así mismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines. Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en un futuro si es proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.

Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado. •

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

Por favor responda las siguientes preguntas:

1. ¿Ha leído y entendido la forma de consentimiento informado, en su lenguaje materno?

Si No

2. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?

Si No

3. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas las preguntas?

Si No

4. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?

Si No

5. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho?

Si No

6. Si aplica: ¿Autoriza se de acceso a sus registros médicos para este estudio de investigación y para propósitos regulatorios a _____, sus representantes, los auditores, oficinas regulatorias del estudio, otras gubernamentales de la salud en México y posiblemente otras agencias gubernamentales de la salud en otros países en donde se pueda considerar al fármaco en estudio para la aprobación de su comercialización?

Si No

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

7. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales aún son desconocidos, de participar en este estudio?

Si No

8. ¿Ha discutido usted otras opciones de tratamiento con el médico participante en el estudio y entiende usted que otras opciones de tratamiento están a su disposición?

Si No

9. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio?

Si No

10. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación?

Si No

11. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea a que Usted no seguir los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que medicamento su retiro es en su mejor interés?

Si No

12. **Si aplica:** ¿Entiende que el estudio puede ser suspendido por el patrocinador del estudio en cualquier momento?

Si No

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN**

13. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales?

- Si No

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

Declaración del paciente: Yo, _____ declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación.

Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si los solicito. Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con la Dra. Teresa Tusié Luna o la Dra. Alicia Huerta Chagoya. Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el coordinador del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ (Dr. Sergio Hernández Jiménez Teléfono: 54870900 ext. 5045) debo de informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud (por ejemplo, uso de nuevos medicamentos, cambios en el consumo de tabaco) o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible.

He leído y entiendo toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad de para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

Nombre del participante _____ Firma _____

Nombre del representante legal (si aplica) _____

Nombre del investigador que explicó el documento _____ Firma _____

Nombre del Testigo 1 _____ Firma _____ Fecha _____

Relación con el participante: _____

Dirección: _____

Nombre del Testigo 2 _____ Firma _____ Fecha _____

Relación con el participante: _____

Dirección: _____

Lugar y Fecha: _____