

**FACULTAD DE CIENCIAS BASICAS Y BIOMEDICAS
MAESTRIA EN GENETICA**

**Caracterización clínica y genética del síndrome Post-Covid-19 en pacientes
atendidos en Barranquilla, Colombia, en los años
2020-2024.**

Línea De Investigación
Genómica Funcional de Parásitos

Presenta:

Maira Alejandra Ferrer Sosa

Tutor(es):

Wilmer Ernesto Villamil Gómez
Antonio José Acosta Hoyos

Trabajo de Investigación presentado como requisito para optar al título de:
Magister en Genética

Octubre del 2025

**BARRANQUILLA, ATLANTICO
REPÚBLICA DE COLOMBIA**

RESUMEN

El Síndrome post-COVID-19 (PCS) se considera un problema de salud relevante para las personas que lo padecen, ya que presenta desafíos que incluyen síntomas que se prolongan en el tiempo y afectan significativamente la calidad de vida de las personas. Entre los síntomas más característicos se encuentran la fatiga, la confusión mental y los problemas respiratorios.

Tras cinco años del inicio de la pandemia de COVID-19, se llevó a cabo un estudio de diseño transversal, descriptivo y exploratorio en la ciudad de Barranquilla, Colombia, con el propósito principal de caracterizar clínicamente a los pacientes con síndrome post-COVID-19 (PCS) y explorar, de manera no inferencial, posibles patrones de variabilidad genética en el complejo mayor de histocompatibilidad. Para ello, se evaluaron los antígenos leucocitarios humanos (HLA), específicamente los alelos A, B, DQ y DR, con el fin de generar hipótesis sobre su potencial papel en la respuesta inmunológica asociada a este síndrome.

Para ello, se seleccionaron personas que cumplieran con los criterios diagnósticos de síndrome post-COVID-19, es decir, pacientes con antecedente de infección aguda por SARSCoV2, confirmada por prueba molecular, y que presentaban sintomatología clínica persistente que no podía ser atribuida a otras causas clínicas. Posteriormente, se identificaron y analizaron sus perfiles genéticos, los cuales fueron comparados con los

de individuos sanos, a fin de establecer diferencias o variantes de los alelos mencionados y a su vez contrastar los datos con otros estudios realizados en diferentes poblaciones.

Entre los principales hallazgos, se identificó la fatiga como el síntoma más frecuente entre la población objeto de estudio. Sin embargo, se resaltó una presentación de manifestaciones clínicas multiorgánicas. Asimismo, se observó que las asociaciones genéticas son variables y pueden diferir entre las poblaciones, según la literatura. Esto sugiere que tanto los factores genéticos como otras variables adyacentes, incluidas las ambientales, pueden influir en el riesgo de desarrollar SPC. En esta población, las variaciones observadas en los alelos HLA-DR emergieron como un hallazgo de interés exploratorio que podría orientar la formulación de nuevas hipótesis sobre su posible vínculo con el síndrome post-COVID-19. No obstante, estos resultados deben interpretarse con cautela, dado que el diseño del estudio no permite establecer asociaciones ni inferencias causales.

En conclusión, este estudio destaca la importancia de caracterizar clínicamente el síndrome post-COVID-19 y explorar, desde una perspectiva descriptiva, posibles componentes genéticos que podrían contribuir a la comprensión de su fisiopatología. Si bien los hallazgos relacionados con los alelos HLA-DR no permiten establecer asociaciones ni proponer biomarcadores en esta etapa, sí constituyen un punto de partida valioso para la generación de nuevas hipótesis sobre susceptibilidad inmunogénica. Se hace necesario desarrollar investigaciones adicionales, con muestras

más amplias, controles comparables y diseños analíticos robustos, que permitan profundizar en el papel potencial de la genética en el síndrome post-COVID-19.

Palabras clave: Síndrome post-COVID-19, antígeno leucocitario humano (HLA), polimorfismo, COVID-19, Barranquilla, Colombia.

ABSTRACT

Post-COVID-19 syndrome (PCS) is recognized as a significant health concern, as it involves persistent symptoms that substantially affect patients' quality of life. The most commonly reported manifestations include fatigue, cognitive impairment ('brain fog'), and respiratory difficulties

Five years after the onset of the COVID-19 pandemic, a cross-sectional, descriptive, and exploratory study was conducted in Barranquilla, Colombia, with the primary aim of clinically characterizing patients with post-COVID-19 syndrome (PCS) and exploring, in a non-inferential way, potential patterns of genetic variability within the major histocompatibility complex. To this end, human leukocyte antigen (HLA) alleles A, B, DQ, and DR were examined to generate hypotheses about their potential role in immune responses associated with this condition.

Individuals who met the diagnostic criteria for PCS were selected. These were patients with a confirmed history of acute SARS-CoV-2 infection by molecular testing and persistent clinical manifestations not attributable to other medical conditions. Their genetic profiles were subsequently identified and analyzed, and these were compared to those of healthy individuals in order to identify potential differences or variations in the alleles of interest and to contrast the findings with data reported in studies conducted in other populations.

Among the main findings, fatigue was identified as the most frequent symptom in the study population. However, a wide range of multisystem clinical manifestations was also documented. Additionally, it was observed that genetic patterns related to PCS may vary between populations, according to the literature. This suggests that genetic factors, together with other contextual variables including environmental influences may play a role in the likelihood of developing PCS. In this population, the variations observed in HLA-DR alleles emerged as an exploratory finding of interest that may guide the generation of new hypotheses about their potential relationship with post-COVID-19 syndrome. These findings should be interpreted with caution, as the exploratory design does not allow for the confirmation of associations or causal inferences

In conclusion, this study highlights the importance of clinically characterizing post-COVID-19 syndrome and descriptively exploring potential genetic components that may contribute to understanding its pathophysiology. Although the findings related to HLA-DR alleles do not allow for the establishment of associations or the proposal of biomarkers at this stage, they represent a valuable starting point for generating new hypotheses on immunogenetic susceptibility. Further research with larger samples, comparable control groups, and robust analytical designs is needed to deepen understanding of the potential role of genetics in post-COVID-19 syndrome.

Keywords: Post-COVID-19 syndrome, human leukocyte antigen (HLA), polymorphism, COVID-19, Barranquilla, Colombia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Fernández-De-las-peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio LL. Defining post-COVID-19 symptoms (Post-acute covid, long covid, persistent post-covid): An integrative classification. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Mar 1;18(5):1-9.
2. Scharf RE, Anaya JM. Post-COVID-19 Syndrome in Adults-An Overview. *Viruses*. 2023. Mar 4;15(3):675. doi: 10.3390/v15030675.
3. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Aug 9;11(1):16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8.
4. Cazé AB, Cerqueira-Silva T, Bomfim AP, de Souza GL, Azevedo ACA, Brasil MQA, et al. Prevalence and risk factors for long COVID-19 after mild disease: A cohort study with a symptomatic control group. *J Glob Health*. 2023; 13:1–9.
5. Augusto DG, Murdolo LD, Chatzileontiadou DSM, Sabatino JJ, Yusufali T, Peyser ND, et al. A common allele of HLA is associated with asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nature*. 2023 Aug 3;620(7972):128-136. doi: 10.1038/s41586-023-06331-x.
6. Augusto DG, Hollenbach JA. HLA variation and antigen presentation in COVID-19 and SARS-CoV-2 infection. Vol. 76, *Current Opinion in Immunology*. Elsevier Ltd; 2022. p. 1–8.
7. Fakhkhari M, Caidi H, Sadki K. HLA alleles associated with COVID-19 susceptibility and severity in different populations: a systematic review. Vol. 24, *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2023. p. 1–9.
8. Sánchez Martínez R, Serrano JM, Payá EG, Navarro De Miguel M, Manuel J, Rincón R. Influencia de los genes del sistema del antígeno leucocitario humano (HLA) sobre la severidad y mortalidad de la COVID-19. *Rev Clin Esp*. 2023;223(4):664–70.
9. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms, and recommendations. Vol. 21, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Research; 2023. p. 133–46.
10. Delgado S, Morán F, Mora A, Merelo JJ, Briones C. A novel representation of genomic sequences for taxonomic clustering and visualization by means of self-organizing maps. *Bioinformatics*. 2015;31(5):736–44.
11. Rambaut A, Holmes EC, O’Toole Á, Hill V, McCrone JT, Ruis C, et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat Microbiol*. 2020 nov; 5:1403.
12. Martínez-González B, Soria ME, Vázquez-Sirvent L, Ferrer-Orta C, Lobo-Vega R, Mínguez P, et al. SARS-CoV-2 Mutant Spectra at Different Depth Levels Reveal an

- Overwhelming Abundance of Low Frequency Mutations. *Pathogens*. 2022 Jun 1;11(6):1–22.
13. Aparicio-Fuentes S, González M, Walteros D, Prieto-Alvarado F. Informe de evento primer semestre COVID-19. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; Grupo Enfermedades Transmisibles Prevenibles por Vacunación y Relacionadas con la Atención en Salud. 2023.
 14. Korber Bette, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell*. 2020 Aug 20;182(4):812-827.e19.
 15. Almas T, Malik J, Alsubai AK, Jawad Zaidi SM, Iqbal R, Khan K, et al. Post-acute COVID-19 syndrome and its prolonged effects: An updated systematic review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Aug; 80:103995. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103995.
 16. Malik P, Patel K, Pinto C, Jaiswal R, Tirupathi R, Pillai S, et al. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)-A systematic review and meta-analysis. *J Med Virology*. 2022 Jan; 94:253–62. doi: 10.1002/jmv.27309.
 17. Castro-Santos P, Rojas-Martinez A, Riancho JA, Lapunzina P, Flores C, Carracedo Á, et al. HLA-A*11:01 and HLA-C*04:01 are associated with severe COVID-19. *HLA*. 2023 Jun 12; 102:1–9.
 18. Rodríguez-Morales AJ, López-Echeverri MC, Pérez-Raga MF, Quintero-Romero V, Valencia-Gallego V, Galindo-Herrera N, et al. The global challenges of the long COVID-19 in adults and children. *Travel Med Infect Dis*. 2023 Jul-Aug; 54:102606. doi: 10.1016/j.tmaid.2023.102606.
 19. Ozonoff A, Jayavelu ND, Liu S, Melamed E, Milliren CE, Qi J, et al. Features of acute COVID-19 associated with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 phenotypes: results from the IMPACC study. *Nat Commun*. 2024;15(1):1–17.
 20. Guzmán Jaime A, Antezana-Llaveta G. SARS-CoV-2: structure, replication and pathophysiological mechanisms related to COVID-19. *Gaceta Medica Bolivariana* 2020; 43:1–17.
 21. Yong SJ. Long COVID-19 or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021 Oct;53(10):737-754. doi: 10.1080/23744235.2021.1924397.
 22. Castanares-Zapatero D, Chalon P, Kohn L, Dauvrin M, Detollenaere J, Maertens de Noordhout C, et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. Vol. 54, *Annals of Medicine*. Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 1473–87.
 23. Li J, Zhou Y, Ma J, Zhang Q, Shao J, Liang S, et al. The long-term health outcomes, pathophysiological mechanisms and multidisciplinary management of long COVID. Vol. 8, *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer Nature; 2023; 8:72.
 24. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID-19 in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021 Aug 1; 38:1–19.

25. Huang L, Li X, Gu X, Zhang H, Ren LL, Guo L, et al. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med.* 2022 Sep 1;10(9):863–76.
26. Saavedra CH. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. Bogotá; Ministerio de Salud y Protección Social; 2020 Dec.
27. Yin, K., Peluso, M.J., Luo, X. et al. Long COVID manifests with T cell dysregulation, inflammation and an uncoordinated adaptive immune response to SARS-CoV-2. *Nat Immunol.* 2024 enero11;(25):218–225. doi:10.1038/s41590-023-01724-6.