



PERÚ

Sector Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DE LA UNIVERSALIZACIÓN DE LA SALUD"

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N°05-2020

Dosaje de interleucina-6 (IL-6) para monitoreo de pacientes con COVID-19

Lima, 07 de setiembre de 2020

Jefatura Institucional - INEN

Unidad funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - UFETS





PERÚ

Sector Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



“DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES”
“AÑO DE LA UNIVERSALIZACIÓN DE LA SALUD”

Directorio:

Eduardo Payet
Jefe del Instituto Nacional de Salud

Karina Aliaga
Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Equipo Técnico:

Virgilio Efrain Failoc Rojas

Fuente de financiación:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

UFETS-INEN. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 05-2020. Dosaje de interleucina-6 (IL-6) para el manejo de pacientes con COVID-19. Lima, septiembre de 2020.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias UFETS
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
Av. Angamos Este 2520, Surquillo
15038.
Lima, Perú
<http://www.inen.sld.pe>
mesadepartesvirtualufets@inen.sld.pe





INDICE

Directorio:.....	1
Equipo Técnico:.....	1
Fuente de financiación:	1
Conflicto de intereses:.....	1
Citación:	1
Correspondencia:	1
I. ANTECEDENTES.....	3
II. DATOS DE LA SOLICITUD	3
III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	3
a. PREGUNTA CLÍNICA	3
b. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR	3
Fuentes de información	3
Términos de Búsqueda.....	3
IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA	4
4.1 INTRODUCCIÓN.....	4
V. RESUMEN DE LA EVIDENCIA	5
a. METAANÁLISIS / REVISIONES SISTEMÁTICAS.....	8
VI. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD	11
VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS	11
VIII. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	11
a. AGENCIAS REGULADORAS.....	11
IX. DISCUSIÓN	11
X. CONCLUSIONES	13





I. ANTECEDENTES

Solicitud presentada por el Departamento de Infectología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, en relación con el dosaje de la prueba Interleucina 6 (IL-6) en pacientes con COVID-19

II. DATOS DE LA SOLICITUD

Intervención solicitada:	Prueba de interleucina-6
Indicación específica:	Monitoreo de pacientes infectados con COVID-19

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

En la población con diagnóstico de COVID-19, ¿Se debe realizar una prueba de Interleucina 6 (IL6) para monitoreo y pronóstico del paciente?

P	Población infectada por COVID-19
I	Prueba de Interleucina-6
C	Parámetros clínicos
O	Pronóstico

b. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR

Tipos de estudios

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

Fuentes de información

- De acceso libre
- Bases de datos: Pubmed,

Fecha de búsqueda: se limitó a estudios publicados en los últimos 02 años.

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda. Sin restricciones en el idioma y publicados durante el año 2019 y 2020. A continuación, se detalla la estrategia de



búsqueda realizada hasta septiembre 2020.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
PUBMED	<p>Árbol de búsqueda</p> <p>Población: ("COVID-19"[Supplementary Concept] OR "COVID19"[Tiab] OR "COVID-19"[Tiab] OR "nCoV"[Tiab] OR "2019-nCoV"[Tiab] OR "SARS-CoV-2"[Tiab] OR "SARS-CoV2"[Tiab] OR ("coronavirus"[Tiab] OR "corona virus") AND ("disease-19" OR "2019"[Tiab] OR "novel" OR "Wuhan"[Tiab]))</p> <p>Intervención: ("Interleukin-6"[Mesh] OR "Interleukin 6"[Tiab] OR "IL6"[Tiab] OR "IL-6"[Tiab])</p> <p>Búsqueda final: ("Interleukin-6"[Mesh] OR "Interleukin 6"[Tiab] OR "IL6"[Tiab] OR "IL-6"[Tiab]) AND ("COVID-19"[Supplementary Concept] OR "COVID19"[Tiab] OR "COVID-19"[Tiab] OR "nCoV"[Tiab] OR "2019-nCoV"[Tiab] OR "SARS-CoV-2"[Tiab] OR "SARS-CoV2"[Tiab] OR ("coronavirus"[Tiab] OR "corona virus") AND ("disease-19" OR "2019"[Tiab] OR "novel" OR "Wuhan"[Tiab]))</p> <p>Fecha de búsqueda: 01 Septiembre de 2020</p> <p>Resultado: 781</p> <p>Filtros: Meta-Analysis / Systematic Reviews</p>	MET/RS: 25

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

4.1 INTRODUCCIÓN

El 30 de enero del 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la infección por *coronavirus* 2019 (COVID-19) como emergencia de salud pública de importancia internacional¹. Teniendo así que, a la fecha se han reportado más de 27 millones de casos confirmados por COVID-19 y el Perú es el quinto país con mayor número de casos con casi 690 mil casos².

¹ Organización Mundial de la Salud. Declaración sobre la segunda reunión del Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional (2005) acerca del brote del nuevo coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. Ginebra: OMS; 2020. [Citado 23 de agosto 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/es/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)).

² Worldometers.info. COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC. [Internet] [Consultado: 07 de septiembre del 2020]. Disponible en: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.



Según los síntomas clínicos y los resultados de las pruebas de laboratorio, los pacientes se clasifican en tipos asintomáticos, leves, moderados, graves y críticos.³ Los casos leves/moderados incluyen a la mayoría de los pacientes afectados (81%), sin embargo, los casos graves (14%) y críticos (5%) con COVID-19 llegan a necesitar hospitalización⁴, de los cuales casi el 20% necesita una unidad de cuidados intensivos (UCI)⁵. Aquellos que ingresan a UCI pueden llegar a tener una tasa de mortalidad del 61,5%⁶.

Dado que la fisiopatología del SARS-CoV-2 no se ha explicado completamente, la información sobre la inflamación y la respuesta inmune de pacientes con diferente gravedad de COVID-19 sigue siendo insuficiente. Los informes⁷ que describen el perfil inmunológico de los pacientes en estado crítico con COVID-19 han sugerido la hiperactivación de la vía inmunológica humoral, y con ello la elevación de marcadores inflamatorios, entre estos, se considera la IL-6 como un mediador crítico para la insuficiencia respiratoria, el shock y la disfunción multiorgánica. Dado el potencial desarrollo del síndrome de liberación de citoquinas (SLC) como fundamento patológico de la infección grave por COVID-19, esta desregulación de las respuestas inmunitarias del huésped puede tener un rol importante en el monitoreo y pronóstico de pacientes con COVID-19.

En vista de que la inflamación o los indicadores inmunológicos son fáciles de obtener, y que, las infecciones pueden progresar rápidamente en algunos pacientes, es necesario tomar decisiones clínicas oportunas para planificar cuidadosamente la disponibilidad de asistencia respiratoria para disminuir la mortalidad. En este contexto, se necesita saber si el dosaje de IL-6 puede ser útil para el monitoreo de pacientes infectados por COVID-19, dado que la medición en serie de los niveles circulantes altos de IL-6 puede ser importante para identificar la progresión de la enfermedad⁸.

V. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Se encontraron 781 referencias en Medline/PubMed publicados en los últimos 02 años; de las cuales al filtrar por revisiones sistemáticas/metaanálisis se obtuvieron 25 referencias que tras la lectura de los resúmenes se seleccionaron 07 que cumplían con nuestros criterios de inclusión.

³ Organización Mundial de la Salud. Directrices de Laboratorio para la Detección y el Diagnóstico de la Infección con el Virus COVID-19 - OPS/OMS [Internet]. [citado 23 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/directrices-laboratorio-para-deteccion-diagnostico-infeccion-con-virus-covid-19>.

⁴ Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. *Journal of medical virology*. 2020;92(6):612-7.

⁵ Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguín-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel medicine and infectious disease*. 2020;34: 101623.

⁶ Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England journal of medicine*. 2020;382(8):727-33.

⁷ Wang X, Fang X, Cai Z, Wu X, Gao X, Min J, et al. Comorbid Chronic Diseases and Acute Organ Injuries Are Strongly Correlated with Disease Severity and Mortality among COVID-19 Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Research (Washington, DC)*. 2020;2020: 2402961

⁸ Pierce JD, McCabe S, White N, Clancy RL. Biomarkers: an important clinical assessment tool. *The American journal of nursing*. 2012;112(9):52-8.



Nombre de la RS o MA	Resumen de la Revisión
Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis, Coomes et al ⁹	El estudio fue realizado para evaluar las pruebas que describen la respuesta de la IL-6 en los pacientes con COVID-19. El metaanálisis incluyó 6 estudios de diseño cohorte (n=1302 pacientes), encontrando que, los niveles de IL-6 en pacientes con COVID-19 complicada era 2.90 veces mayor que quienes no presentaban complicación (IC95% 1.17 a 7.19, p<0.001; I2=100%), y que quienes requirieron el ingreso a UCI tenían 3.24 veces los niveles de IL-6 de quienes no ingresaron a UCI (IC95% 2.54 a 4.14, p<0.001; I2=87%). El estudio tuvo limitaciones, no se hizo un análisis de sesgo de publicación, y los altos niveles de heterogeneidad estadística no fueron suficientemente explicados en el metaanálisis.
Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients, Elshazli et al ¹⁰	El estudio fue realizado para analizar diferentes marcadores hematológicos, inflamatorios e inmunológicos que ayuden a la detección temprana y discriminación de gravedad por COVID-19. Hubo 12 estudios que tenían información acerca de IL-6 (n=926 participantes), de los cuales siete se incluyeron para el análisis de severidad (n=331 participantes), encontrado que, los pacientes con COVID-19 severo tenían 2.10 veces niveles de IL-6 que quienes tenían COVID-19 leve (IC95% 1.02 a 4.32, p=0.043; I2=84.38%). En la estimación de mortalidad se incluyeron cuatro estudios (n=888 participantes), encontrando que, los niveles de IL-6 de las personas que fallecieron por COVID-19 era 13.87 veces respecto a los que sobrevivieron (IC95% 7.6 a 25.4, p<0.001; I2=75.44%). El metaanálisis presento limitaciones: Los pequeños tamaños de muestra y la escasez de información sobre las características de laboratorio y de algunos estudios, no se realizó un análisis de sesgo de publicación para los estudios incluidos IL-6 a diferencia de otros biomarcadores, el 90.4% de los estudios fue con población de China lo dificulta la generalización a otras poblaciones.
Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19, Bao et al ¹¹	El estudio fue realizado para revelar las características y cambios de los hallazgos de laboratorio de los pacientes graves y críticos con COVID-19. El metaanálisis incluyó 35 estudios que describen 5912 participantes y fueron publicados hasta el 27 de abril del 2020. El metaanálisis incluyó cinco estudios (n= 767 participantes) para el análisis de Interleucina-6 y encontraron que, los niveles de IL-6 eran 1.93 (IC95% 13.44 a 25.89, p<.001; I2=94%) veces el nivel de IL-6 en pacientes con nivel severo de COVID-19 que los no severos (severos con 25.58 frente a no severos con 13.22 pg/ml). El estudio

⁹ Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in medical virology*. 2020; e2141.

¹⁰ Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, El-Mowafy M, El-Mesery M, Amin MN, et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. *PLoS one*. 2020;15(8): e0238160.

¹¹ Bao J, Li C, Zhang K, Kang H, Chen W, Gu B. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2020;509: 180-94.





	<p>presento limitaciones: los estudios incluidos se realizaron en China, lo cual dificulta la generalización a otras poblaciones, para la evaluación de riesgo de sesgo no usaron algún instrumento validado sino criterios propios, finalmente, no expresan el diseño de los estudios incluidos, haber realizado un protocolo o seguir metodología Cochrane para el desarrollo del metaanálisis.</p>
<p>Predictors of Adverse Prognosis in Covid-19: A Systematic Review and Meta-analysis, Figliozzi et al ¹²</p>	<p>Estudio que tuvo por objetivo proporcionar estimaciones agrupadas sobre los factores de predicción de los resultados clínicos en pacientes con COVID-19. El metaanálisis incluyó 49 estudios y 2 informes ad hoc de EE. UU (n=6637) y Francia (n=2805). Para la estimación sobre resultados adversos e Interleucina-6 se incluyó tres estudios (n=456 participantes) que fueron publicados hasta el 24 de abril del 2020, encontrando que, los pacientes con COVID-19 con niveles altos de IL-6 tienen 76% más chance de desarrollar resultados adversos en comparación con quienes tienen niveles bajos (IC95% 0.24 a 12.69, p=0.429). Las limitaciones del estudio: la mayoría de los estudios fueron desarrollados en China; definieron como resultado adverso la agrupación de mortalidad, ventilación mecánica y formas graves de la enfermedad por COVID-19. Los estudios incluidos median la IL-6 al momento del diagnóstico y no en momentos posteriores. La calidad de los estudios fue medida con Newcastle-Ottawa scale (NOS): 43 estudios fueron de alta calidad y 6 de baja calidad.</p>
<p>Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis, Zeng et al ¹³</p>	<p>Estudio que tuvo por objetivo la descripción general de la asociación de marcadores inflamatorios con la gravedad de COVID-19 e incluyó 16 estudios realizados en China (n=3962 pacientes). El metaanálisis para gravedad de COVID-19 incluyó siete estudios (n=1481 pacientes) que tenía información sobre Interleucina-6, encontrando que, los pacientes con COVID-19 no grave tenían 21.32 ng/l menos niveles de IL-6 en comparación con los graves (IC95% -28.34 a -14.31, p<0.001; I²=99.1%). En la estimación de mortalidad se incluyeron dos estudios en el metaanálisis (n=341 participantes), encontrando que, los pacientes con COVID-19 que fallecieron tenían 4.80 ng/l menos niveles de IL-6 que aquellos que sobrevivieron (IC95% -5.87 a -3.73, p<0.001; I²=0%). Las limitaciones del estudio fueron: no se expresa el diseño de los estudios incluidos, no haber realizado un protocolo o no seguir metodología Cochrane para el desarrollo del metaanálisis. La alta heterogeneidad en la mayoría de los análisis, para lo cual se hizo un análisis de sensibilidad y DME para el metaanálisis, pero la heterogeneidad no se pudo eliminar por completo. El sesgo de notificación y publicación puede deberse a la falta de información o estudios negativos no publicados. Los estudios incluidos fueron principalmente de China siendo necesario ser cautelosos con la</p>

¹² Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N, Tondi L, Koutli E, Aimo A, et al. Predictors of Adverse Prognosis in Covid-19: A Systematic Review and Meta-analysis. European journal of clinical investigation. 2020: e13362.

¹³ Zeng F, Huang Y, Guo Y, Yin M, Chen X, Xiao L, et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases. 2020;96: 467-74.



	<p>generalización a otros países. Las evaluaciones de calidad de los estudios se realizaron con Newcastle-Ottawa Scale (NOS) y se incluyó solo aquellos que tuvieran puntajes mayores a 6 (considerado como alta calidad).</p>
<p>Immune-Inflammatory Parameters in COVID-19 Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis, Feng et al¹⁴</p>	<p>El estudio fue realizado para resumir la diferencia de varios indicadores de inflamación entre pacientes con COVID-19 grave y no grave, e identificar los factores de riesgo relevantes correlacionados con la progresión de COVID-19. En este metaanálisis, se incluyó 29 estudios que tenían como diseño cohorte retrospectiva (n=4911 participantes) y fueron realizados en China. Para la estimación de IL-6 y gravedad de COVID-19 se incluyeron tres estudios (n=951 participantes) encontrando que, se asocia significativamente con una mayor gravedad de la enfermedad (DME= 0.72, IC95% 0.13 a 1.30, p =0.02; I2=94%). Las limitaciones del estudio: no se expresa el diseño de los estudios incluidos, no haber realizado un protocolo o no seguir metodología Cochrane para el desarrollo del metaanálisis. El sesgo de publicación se examinó mediante funnel plot y la prueba de correlación de rango de Begg, la cual mostro ser casi simétrica. Los estudios incluidos fueron desarrollados en China, por lo que no se conoce con seguridad si los resultados puedan ser generalizados al resto del mundo.</p>
<p>Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression, Ulhaq et al.¹⁵</p>	<p>El estudio fue realizado para conocer si la medición de IL-6 en suero puede predecir la progresión de la enfermedad en pacientes con COVID-19. Se incluyó nueve estudios de diseño caso-control o cohorte, encontrando que los niveles de IL-6 aumentaron significativamente en los pacientes infectados por COVID-19 con enfermedad grave en comparación con aquellos con enfermedad no grave (DME= 0.71; IC95%: -0.31 a - 1.12, p< 0.001; I2= 89%). Las limitaciones del estudio: no se expresa seguir metodología Cochrane para el desarrollo del metaanálisis, ni haber realizado un protocolo o haber evaluado la calidad de los estudios según las recomendaciones GRADE.</p>

a. METAANÁLISIS / REVISIONES SISTEMÁTICAS

La revisión sistemática de Coomes et al. incluyó 10 estudios de diseño cohorte que fueron realizados en China. La selección de estudios era de aquellos que tenían información sobre los niveles de citoquinas (centrándose en la Interleucina-6), fueran publicados del 1 enero del 2019 hasta el 15 de marzo del 2020. El metaanálisis estuvo conformado por seis estudios (n=1302 pacientes), en el que se encontró que los niveles de IL-6 en aquellos pacientes con

¹⁴ Feng X, Li S, Sun Q, Zhu J, Chen B, Xiong M, et al. Immune-Inflammatory Parameters in COVID-19 Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in medicine*. 2020;7: 301

¹⁵ Ulhaq ZS, Soraya GV. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Medecine et maladies infectieuses*. 2020;50(4):382-3.

COVID-19 complicada era 2.90 veces los niveles de IL-6 en quienes no presentaban complicación (IC95% 1.17 a 7.19, $p < 0.001$; $I^2 = 100\%$). La estimación de ingreso a UCI (2 estudios, $n = 540$ pacientes) se encontró que los niveles de IL-6 de quienes requirieron el ingreso a UCI tienen 3.24 veces los niveles de IL-6 de quienes no requirieron UCI (IC95% 2.54 – 4.14, $p < 0.001$; $I^2 = 87\%$). El estudio presentaba limitaciones: no se hizo un análisis de sesgo de publicación, y los altos niveles de heterogeneidad estadística no fueron suficientemente explicados en el metaanálisis, lo cual pudo deberse a las múltiples fuentes en los estudios, diferencias en las características de los pacientes y el tiempo de medición de la variable IL-6. El riesgo de sesgo de los estudios se evaluó mediante la herramienta Quality in Prognostic Studies (QUIPS) encontrando que, cuatro tenían alto riesgo, cinco moderados y uno bajo; la baja calidad metodológica se debió a la falta de control de confusión y posibles incoherencias en la medición de IL-6.

El metaanálisis de Elshazli et al. incluyó 52 estudios que fueron realizados en China ($n = 48$), Singapur ($n = 2$), Taiwán ($n = 1$) y EE. UU ($n = 1$), publicados entre el 24 de enero y el 22 de abril de 2020. La mayoría de los estudios ($n = 47$) eran retrospectivos en base a historias clínicas, mientras que el resto eran tipo cohorte ($n = 3$), caso-control ($n = 1$) y serie de casos ($n = 1$). Los estudios incluidos tenían información sobre las características de laboratorio (hematológicas) de los pacientes con COVID-19. La calidad de los estudios fue medida con Newcastle-Ottawa scale (NOS): 39 estudios fueron de alta calidad y 13 de baja calidad. Hubo 12 estudios que tenían información acerca de Interleucina-6 ($n = 926$ participantes), de los cuales siete se incluyeron para el análisis de severidad ($n = 331$ participantes), encontrando que, los pacientes con COVID-19 severo tenían niveles de IL-6 2.10 veces que quienes tenían COVID-19 leve (IC95% 1.02 a 4.32, $p = 0.043$; $I^2 = 84.38\%$). En la estimación de mortalidad se incluyeron cuatro estudios ($n = 888$ participantes), encontrando que, los niveles de IL-6 de las personas que fallecieron por COVID-19 era 13.87 veces los niveles de IL-6 de quienes sobrevivieron (IC95% 7.6 a 25.4, $p < 0.001$; $I^2 = 75.44\%$). El metaanálisis presentó limitaciones: los pequeños tamaños de muestra y la escasez de información sobre las características de laboratorio y de algunos estudios, no se realizó un análisis de sesgo de publicación para los estudios incluidos en IL-6 a diferencia de otros biomarcadores y el 90.4% de los estudios fue con población de China lo que puede dificultar la generalización a otras poblaciones.

El metaanálisis de Bao et al. incluyó 35 estudios que describen 5912 pacientes de China confirmados por COVID-19 hasta el 27 de abril del 2020 los cuales tenían información sobre indicadores de laboratorio para pacientes severos y no severos, incluyendo rutina sanguínea, factores inflamatorios, índices bioquímicos e inmunológicos. El metaanálisis incluyó cinco estudios ($n = 767$ participantes) para el análisis de Interleucina-6 y encontraron que, los niveles de IL-6 en pacientes con COVID-19 severo es 1.93 veces (IC95% 13.44 a 25.89, $p < .001$; $I^2 = 94\%$) los niveles de IL-6 que los no severos (severos con 25.58 frente a no severos con 13.22 pg/ml). El estudio presentó limitaciones: los estudios incluidos se realizaron en China, lo cual dificulta la generalización a otras poblaciones, para la evaluación de riesgo de sesgo no usaron algún instrumento validado sino criterios propios, finalmente, no expresan el diseño de los estudios incluidos, haber realizado un protocolo o seguir metodología Cochrane para el desarrollo del metaanálisis.

El estudio de Figliozzi et al. es una revisión sistemática y metaanálisis con el fin de revisar las pruebas disponibles y proporcionar estimaciones agrupadas sobre los predictores de los resultados clínicos en pacientes con COVID-19. El metaanálisis incluyó 49 estudios y 2 informes ad hoc de EE. UU ($n = 6637$) y Francia ($n = 2805$). Para la estimación sobre resultados



adversos e Interleucina-6 se incluyó tres estudios (n=456 participantes) que fueron publicados hasta el 24 de abril del 2020, encontrando que, los pacientes con COVID-19 con resultados adversos tenían 1.76 veces el nivel de IL-6 de quienes no desarrollaron efectos adversos (IC95% 0.24 a 12.69, p=0.429). Las limitaciones del estudio: la mayoría de los estudios fueron desarrollados en China, no se conoce con seguridad si los resultados puedan ser generalizados al resto del mundo. Definieron como resultado adverso la agrupación de mortalidad, ventilación mecánica y formas graves de la enfermedad por COVID-19. Los estudios incluidos median la IL-6 al momento del diagnóstico y no en momentos posteriores. La calidad de los estudios fue medida con Newcastle-Ottawa scale (NOS): 43 estudios fueron de alta calidad y 6 de baja calidad. La clasificación de cada predictor en términos de datos de apoyo se basó parcialmente en el juicio de los autores.

El metaanálisis de Zeng et al. incluyó 16 estudios realizados en China (n=3962 pacientes) que fueron publicados hasta el 20 de marzo del 2020 y que tuvieran información sobre diagnóstico, gravedad de COVID-19, ingreso a UCI y mortalidad. El metaanálisis para gravedad de COVID-19 incluyó siete estudios (n=1481 pacientes) que tenía información sobre Interleucina-6, encontrando que, los pacientes con COVID-19 grave tenían 21.32 ng/l más niveles de IL-6 en comparación con los no graves (IC95% 14.31 a 28.34, p<0.001; I²=99.1%). En la estimación de mortalidad se incluyeron dos estudios en el metaanálisis (n=341 participantes), encontrando que, los pacientes con COVID-19 que fallecieron tenían 4.80 ng/l menos niveles de IL-6 que aquellos que sobrevivieron (IC95% -5.87 a -3.73, p<0.001; I²=0%). Las limitaciones del estudio fueron: no se expresa el diseño de los estudios incluidos, no haber realizado un protocolo o no seguir metodología Cochrane para el desarrollo del metaanálisis. La alta heterogeneidad en la mayoría de los análisis, para lo cual se hizo un análisis de sensibilidad y DME para el metaanálisis, sin embargo, la heterogeneidad no se pudo eliminar por completo. El sesgo de notificación y publicación puede deberse a la falta de información o estudios negativos no publicados. Los estudios incluidos fueron principalmente de China siendo necesario ser cautelosos con la generalización a otros países. Las evaluaciones de calidad de los estudios se realizaron con Newcastle-Ottawa Scale (NOS) y se incluyó solo aquellos que tuvieran puntajes mayores a 6 (considerado como alta calidad).

El metaanálisis de Feng et al. incluyó 29 estudios que tenían como diseño cohorte retrospectiva (n=4911 participantes) y fueron realizados en China. Los artículos seleccionados tenían información sobre indicadores de inflamación, glóbulos blancos, neutrófilos, linfocitos, proteína C reactiva, procalcitonina (PCT) e interleucina-6 y fueron publicados entre febrero y abril del 2020. Para la estimación de IL-6 y gravedad de COVID-19 se incluyeron tres estudios (n=951 participantes) encontrando que, se asocia significativamente con una mayor gravedad de la enfermedad (DME= 0.72, IC95% 0.13 a 1.30, p =0.02; I²=94%). Las limitaciones del estudio: no se expresa el diseño de los estudios incluidos, haber realizado un protocolo o seguir metodología Cochrane para el desarrollo del metaanálisis. El sesgo de publicación se examinó mediante funnel plot y la prueba de correlación de rango de Begg, la cual mostro ser casi simétrica. Los estudios incluidos fueron desarrollados en China, por lo que no se conoce con seguridad si los resultados puedan ser generalizados al resto del mundo. La evaluación de la calidad metodológica de estudios quirúrgicos no aleatorizados fue con Methodological index for non-randomized studies (MINORS): Dos estudios no fueron comparativos, 27 fueron comparativos y ninguno de los estudios se consideró con defectos graves según la evaluación de MINORS.



El estudio de Ulhag et al. incluyó nueve estudios de diseño caso-control o cohorte que fueron publicados hasta el 25 de marzo del 2020. Los criterios de selección fueron estudios de casos y controles o de cohortes que evaluaban los niveles séricos de Interleucina-6 en pacientes con COVID-19 con o sin afección grave. Se encontró que los niveles de IL-6 aumentaron significativamente en los pacientes infectados por COVID-19 con enfermedad grave en comparación con aquellos con enfermedad no grave (DME= 0.71, IC95%: -0.31 a - 1.12, $p < 0.001$; I²= 89%). Las limitaciones del estudio: no se expresa seguir metodología Cochrane para el desarrollo del metaanálisis, haber realizado un protocolo o haber evaluado la calidad de los estudios según las recomendaciones GRADE.

VI. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

En el Perú, el Ministerio de Salud (MINSA) en su norma técnica de diagnóstico y manejo de pacientes infectados por SARS-CoV-2 aprueba el uso de pruebas de laboratorio de interleucina 6 entre otras.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

Acorde al Catálogo Nacional de Prestaciones Sanitarias aprobadas por el Ministerio de Salud, el costo total del examen de Interleucina-6 es S/ 162.42 (Sin CPMS).

VIII. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

INTERVENCIÓN	INDICACIONES APROBADAS		
	FDA	EU	DIGEMID-MINSA
Pruebas de Interleucina-6 para pacientes infectados con COVID-19	Interleucina-6: Se menciona en la página de la FDA que durante el periodo de emergencia se ha permitido el uso de pruebas de IL-6 para detectar riesgo elevado de reacción inflamatoria severa. Dentro de las pruebas mencionan que se aprueban las elaboradas por el laboratorio de Roche ¹⁶	Dentro de los informes técnicos brindados por la comisión europea, no se encontró que emitan recomendación al uso de Interleucina-6.	Mediante Resolución Ministerial N° 254-2020-MINSA, en la página 14 emite como recomendación de la evaluación inicial del paciente entre otros exámenes, dosar Interleucina-6 ¹⁷ .

IX. DISCUSIÓN

¹⁶ Roche. Elecsys IL-6. [Internet] Roche: United States; 2020. [cited 04 September 2020]. Available in: <https://www.fda.gov/media/138595/download>

¹⁷ Ministerio de Salud. Manejo de personas afectadas por COVID-19 en áreas de atención crítica. [Internet] MINSA: Perú; 2020. [citado 04 de septiembre del 2020]. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/686689/R.M._N_254-2020-MINSA.PDF





A fines de 2019, un nuevo virus corona (SARS-CoV-2) provocó un brote de un grupo de casos de neumonía en Wuhan, China. La enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), ha seguido propagándose rápidamente por todo el mundo y desde entonces se ha convertido en una emergencia sanitaria mundial. Se han reportado más de 27 millones de casos confirmados por COVID-19 y casi 900 mil muertes. El Perú es el quinto país con mayor número de casos COVID-19 con casi 690 mil y el octavo país con mayor mortalidad por COVID-19 (casi 30 mil muertes).

En este informe se incluyó siete revisiones sistemáticas y metaanálisis, estos estudios fueron realizados con datos disponibles hasta abril del 2020; además indican que niveles aumentados de IL-6 se asocian significativamente con resultados clínicos adversos, incluyendo el ingreso a UCI, el SDRA y la muerte. Los pacientes con formas complicadas de COVID-19 tenían niveles séricos de IL-6 casi tres veces más altos que aquellos con enfermedad no complicada. La evidencia muestra que niveles más altos de IL-6 en pacientes graves, puede ser usado como predicción de gravedad de COVID-19. El aumento de IL-6 es un factor de alto riesgo del síndrome de liberación de citocinas (CRSL). Los casos graves pueden llegar a duplicar los niveles de IL-6 de aquellos casos leves.

Hasta la fecha, no existe una terapia eficaz para COVID-19. La propuesta de buscar a la IL-6 como marcador pronóstico para el manejo de pacientes con COVID-19 es porque se propuso a agentes anti-IL-6 (tocilizumab) como posible tratamiento para esta enfermedad. Sin embargo, un meta-análisis¹⁸ reciente evaluó la eficacia de tocilizumab para el tratamiento de COVID-19, incluyendo 7 estudios cuyos resultados encontrados no mostraron evidencia de disminución de la mortalidad por todas las causas (RR:0.62; IC 95% 0.07 a 9.72), ni disminución del riesgo de ingreso a UCI (RR:1.5; IC 95% 0.33 a 6.78) ni disminución de ventilación mecánica (RR:0.82; IC 95% 0.14 a 4.94); ante esto se concluye que no hay beneficio alguno que proporcione el tocilizumab.

En este informe se ha visto que la IL-6 puede ser útil para el monitoreo de pacientes con COVID-19, sin embargo, hay discrepancias respecto a los valores referenciales para pacientes con neoplasias, pues se ha visto que la IL-6 juega un rol importante en muchas neoplasias^{19,20}, además su utilidad para un posible uso de anti-IL-6 no es concluyente. Ante ello, hay que mencionar que los estudios evidencian una correlación estadísticamente significativa de los linfocitos con los niveles de IL-6²¹, independiente de la progresión.

Por lo tanto, es imperativo identificar los biomarcadores que monitoreen la progresión de la enfermedad y tratar a los pacientes de manera temprana. Al igual que la IL-6, los meta-análisis²² reportaron otros biomarcadores que tienen una asociación estadísticamente significativa y de riesgo con gravedad por COVID-19. Estos son: niveles elevados/bajos de leucocitos (OR: 5.21), neutrófilos (OR: 6.25), tiempo de protombina (OR: 3.19), dímero D (OR: 6.36), ferritina (OR: 5.50), velocidad de sedimentación de sangre (OR: 1.82), procalcitonina (OR:5.70) y PCR (OR: 7.09) en pacientes fallecidos. En vista que biomarcadores o indicadores inmunológicos²³ son comunes y fáciles de obtener (como procalcitonina, linfocitos, neutrófilos, dímero D, entre otros) que se asocian a eventos

¹⁸ Lan SH, Lai CC, Huang HT, Chang SP, Lu LC, Hsueh PR. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Sep;56(3):106103.

¹⁹ Kumari N, Dwarakanath BS, Das A, Bhatt AN. Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance. *Tumour Biol*. 2016 Sep;37(9):11553-11572.

²⁰ Masjedi A, Hashemi V, Hojjat MF, Ghalamfarsa G, Azizi G, Yousefi M et al. The significant role of interleukin-6 and its signaling pathway in the immunopathogenesis and treatment of breast cancer. *Biomed Pharmacother*. 2018 Dec;108:1415-1424

²¹ Zhang X, Tan Y, Ling Y, Lu G, Yi Z, Jia X et al. Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19. *Nature*. 2020 Jul;583(7816):437-440. doi: 10.1038/s41586-020-2355-0.

²² Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, El-Mowafy M, El-Mesery M, Amin MN, et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. *PloS one*. 2020;15(8):e0238160.

²³ Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N, Tondi L, Koutli E, Aimo A, et al. Predictors of Adverse Prognosis in Covid-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *European journal of clinical investigation*. 2020: e13362.





adversos y están disponibles en INEN deben ser tomados en cuenta para su uso para el monitoreo de pacientes con COVID-19.

X. CONCLUSIONES

- 1) Dentro de la revisión se identificó 781 estudios en base a la estrategia de búsqueda planteada. De ellos se filtró por revisiones sistemáticas y metaanálisis identificándose 25 estudios para su revisión de título y resumen. Luego de dicha revisión se identificó 07 estudios que cumplían con los requisitos para responder a la pregunta PICO solicitada.
- 2) En relación con la IL-6, los pacientes severos con COVID-19 tienen 1.93 niveles más altos en comparación con personas con COVID-19 leve (severos con 25.58 frente a no severos con 13.22 pg/ml, la diferencia puede llegar a ser de hasta 21.32ng/l)
- 3) Los niveles de IL-6 de las personas que requieren ingreso a UCI es 3.24 veces (IC95% 2.54 a 4.14) el de las personas que no requieren ingreso a UCI. Los sobrevivientes a COVID-19 grave presentan 4.80 ng/ml niveles más bajo de IL-6 que los no sobrevivientes (IC95% -5.87 a -3.73)
- 4) Las revisiones sistemáticas y metaanálisis acerca del dosaje de IL-6 presentan limitaciones en su generalización, dado que la mayoría de los estudios incluidos fueron de China, tuvieron variabilidad en los rangos de edad, definiciones de severidad diferente y la calidad de los estudios no pudo juzgarse estrictamente según las recomendaciones del GRADE.
- 5) No se puede extrapolar el uso de IL-6 en un contexto de pacientes con neoplasias, pues estos niveles de IL-6 pueden estar alterados y no podrían brindar información adecuada para el pronóstico de la enfermedad en pacientes con COVID-19.
- 6) Existen marcadores inflamatorios de laboratorio confiables que puedan diferenciar entre infecciones graves a críticas y leves a moderadas. Esto puede ser útil en caso no se establezca puntos de corte basales de IL-6 en pacientes oncológicos.