

Importancia de la monitorización de interleucina-6 en pacientes con COVID-19

Elena Martín Gómez

Análisis clínicos

Marzo 2021

**Hospital Universitario de
Badajoz**

ÍNDICE



Introducción



Principales estímulos y células productoras de IL-6



Funciones de la IL-6



Mecanismo de acción de la IL-6



Relación entre IL-6 y COVID-19



Factores que predisponen a la tormenta de citocinas



IL-6 en el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario de Badajoz



Técnica utilizada en el laboratorio para detectar IL-6



Tocilizumab



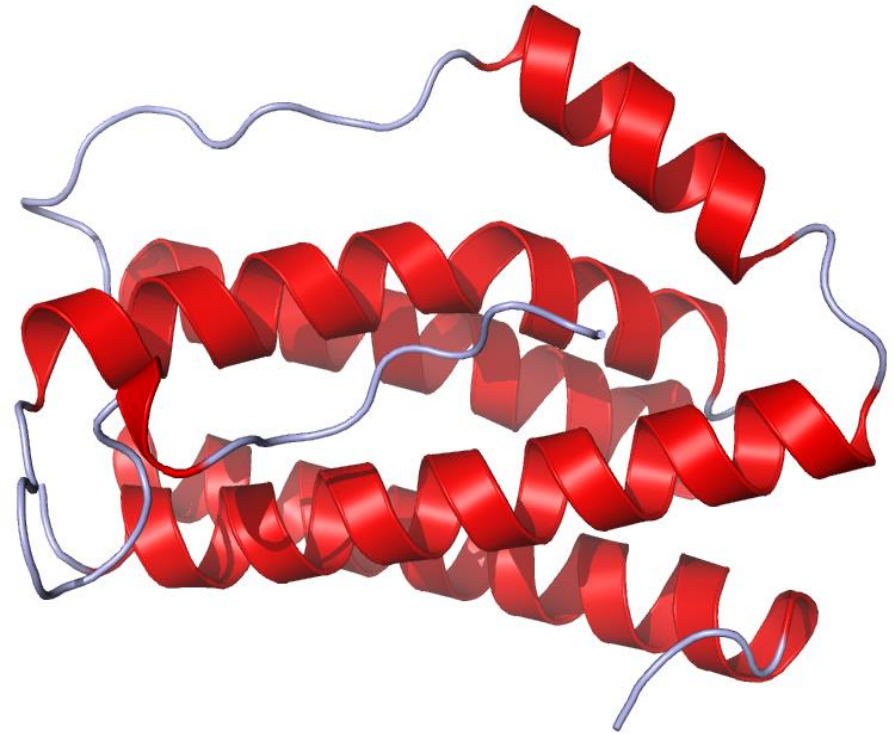
Conclusiones

INTRODUCCIÓN

La Interleucina 6 (IL-6) es una glicoproteína formada por 184 aa.

Tiene 4 hélices alfa (A, B, C Y D).

La unión de las hélices es a través de bucles (largos o cortos) dependiendo de las distancias entre las hélices.



El gen que codifica la IL-6 se encuentra en el brazo corto del cromosoma 7 (7p21)

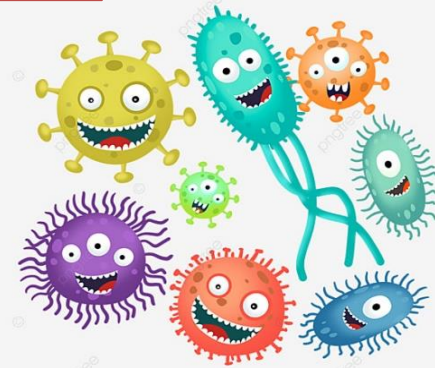
PRINCIPALES ESTÍMULOS

Los principales estímulos para la secreción de IL-6 son:

Infecciones por ciertos tipos de microorganismos

✓ **Virus**

✓ **Bacterias (lipopolisacárido bacteriano)**



Traumatismos/ daños tisulares (Acción de otras citocinas)

✓ **IL-1**

✓ **TNF-alfa**

✓ **PDGF**



¿QUÉ CÉLULAS LA PRODUCEN?



La IL-6 puede ser secretada por distintas células:



Monocitos/macrófagos, células T, fibroblastos, hepatocitos, células endoteliales, y neuronas



Principales fuentes en el organismo humano son:



Monocitos/macrófagos



No estimulación previa



Células T y B



Estimulación previa por monocitos para su secreción



Fibroblastos

PRINCIPALES FUNCIONES



Disminución de la producción de albúmina.

Mantiene
presión
oncótica



Inductor de síntesis hepática de proteínas de **fase aguda** → Fibrinógeno y PCR



Estimulación de la hematopoyesis.



Activación de linfocitos T.



Activación de la diferenciación de linfocitos B. → Síntesis de anticuerpos



Fiebre.



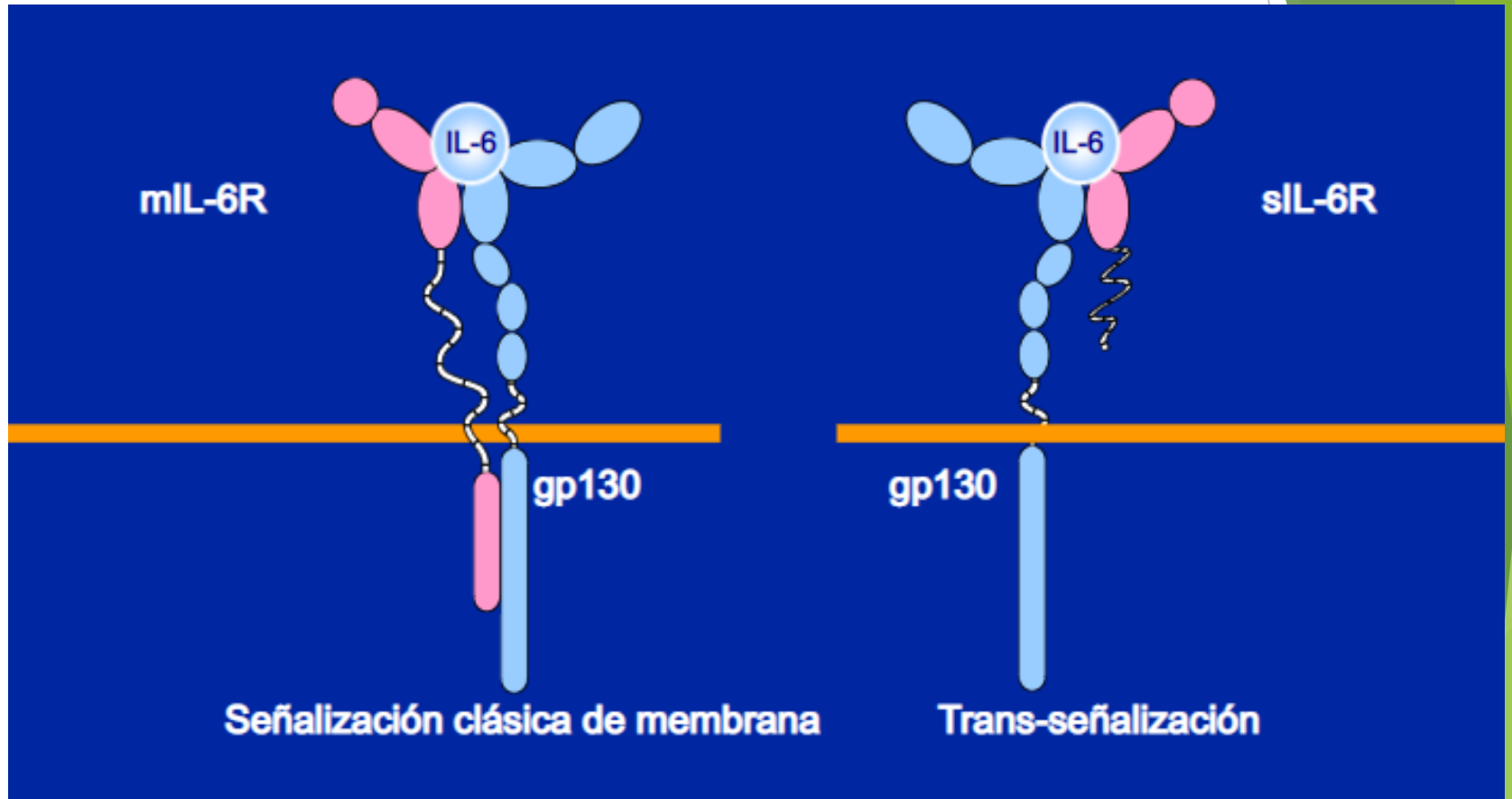
Liberación de corticoides.



Liberación de prostaglandinas

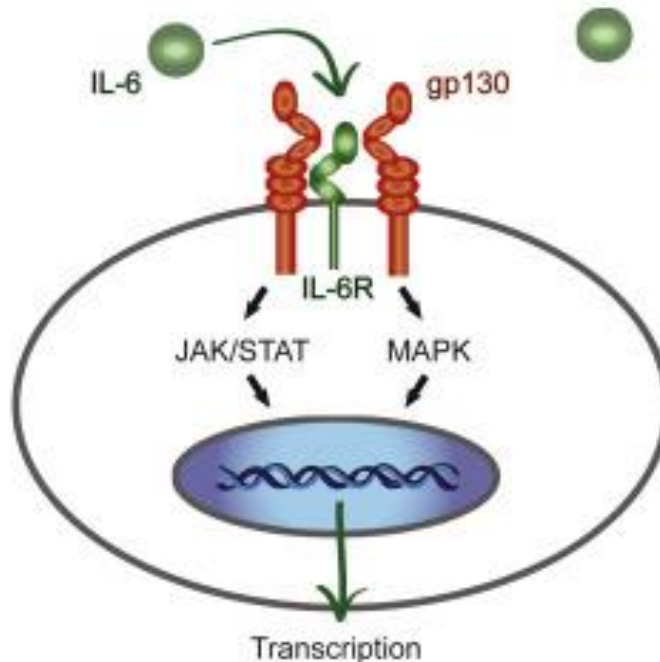
¡CITOCINA PLEIOTRÓPICA!

RECEPTORES IL-6



MECANISMO DE ACCIÓN

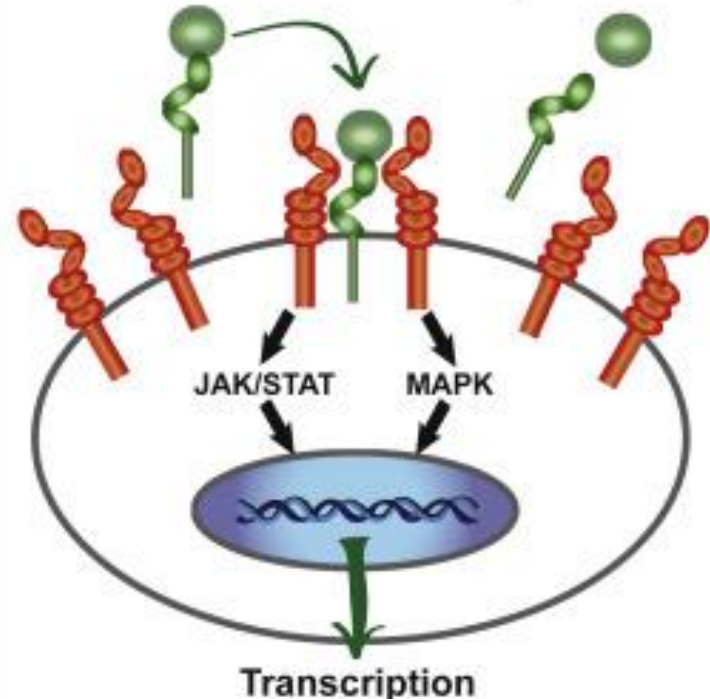
A) Classical *Anti-inflammatory*



**mIL-6R poco frecuente
unida a membranas**

**Monocitos/macrófagos,
algunos leucocitos y los
hepatocitos**

B) Trans-signaling *Pro-inflammatory*



**Gp130 se expresa en la
mayoría de tejidos**

**Proinflamación por
trans señalización**

**IL-6 Y
COVID-19**



Uninfected individual

Moderate COVID-19

Severe COVID-19

Pulmonary epithelium

Damaged
epithelial cell

Macrophage

Alveolo pulmonar
(neumocitos)

TNF- α

IL-6

IL-10

↑ Cytokine levels

↑↑ Cytokine levels ("cytokine storm")

Circulation

CD4⁺
T cell

CD8⁺
T cell

IFN- γ -expressing
CD4⁺ T cell

IL-6 < 7 pg/ml

IL-6 > 7 pg/ml

IL-6 > 40 pg/ml

No symptoms

Fever, cough, fatigue, myalgia

Fever, cough, fatigue, myalgia, dyspnea,
ARDS, respiratory failure

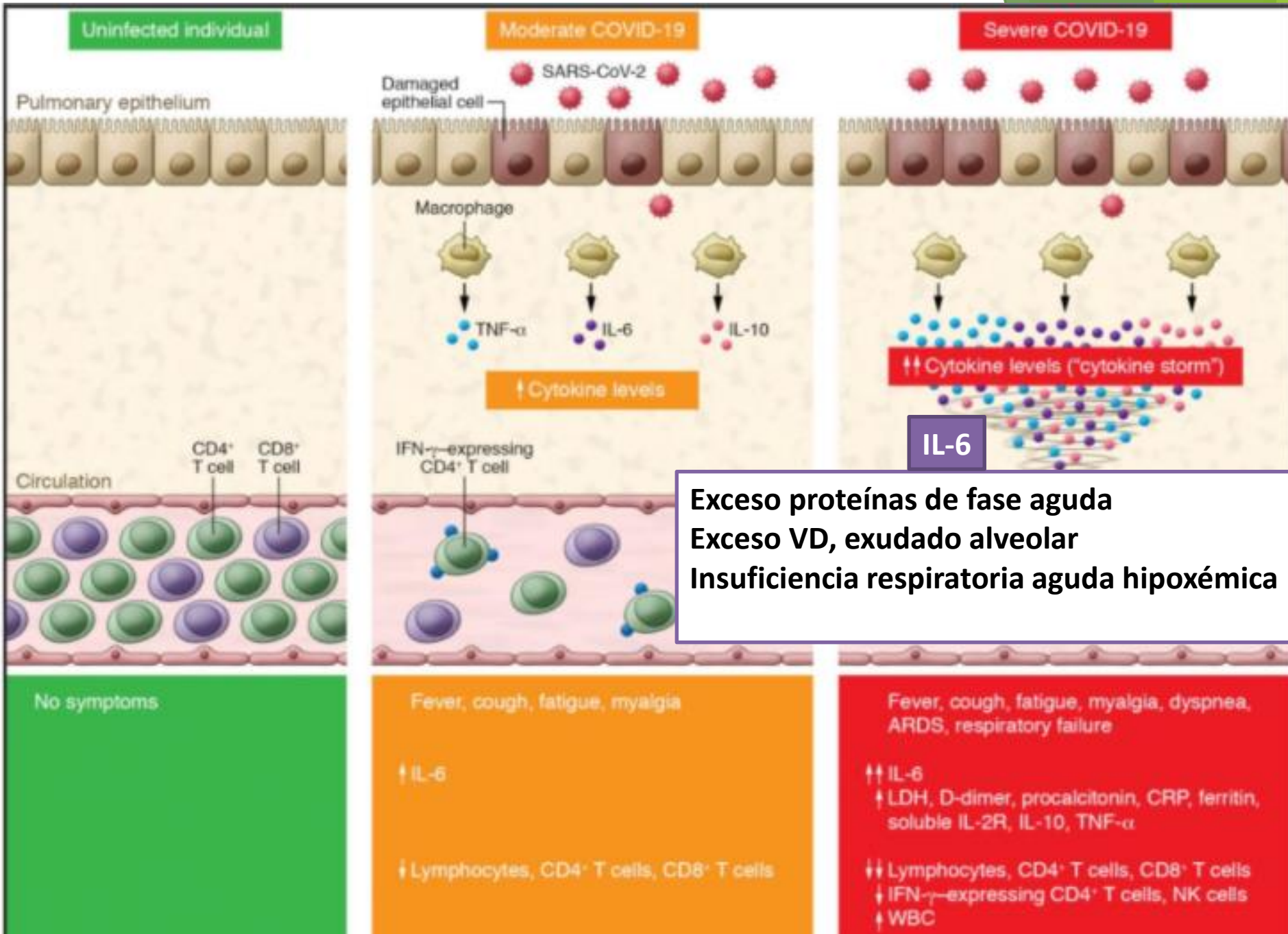
↑ IL-6

↑↑ IL-6

↑ LDH, D-dimer, procalcitonin, CRP, ferritin,
soluble IL-2R, IL-10, TNF- α

↓ Lymphocytes, CD4⁺ T cells, CD8⁺ T cells

↓↓ Lymphocytes, CD4⁺ T cells, CD8⁺ T cells
↓ IFN- γ -expressing CD4⁺ T cells, NK cells
↑ WBC



FACTORES QUE PREDISPONEN A LA TORMENTA DE CITOCINAS

DIETA?

COMORBILDADES? OBESIDAD, DIABETES, NEOPLASIAS

ESTILO DE VIDA?

GENÉTICA



IL-6 EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BADAJOZ

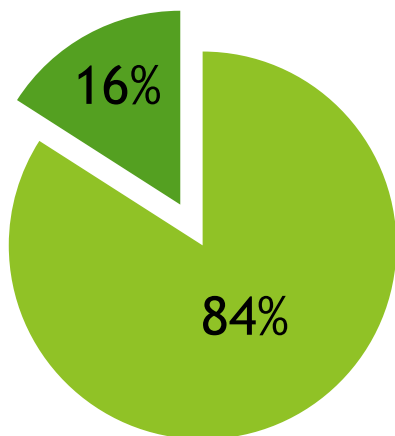
PANDEMIA MARZO 2020

**NOS INFORMAN DE POSIBILIDAD DE ANALIZAR IL-6 EN COBAS Y SE LO OFRECEMOS A LOS
MÉDICOS**

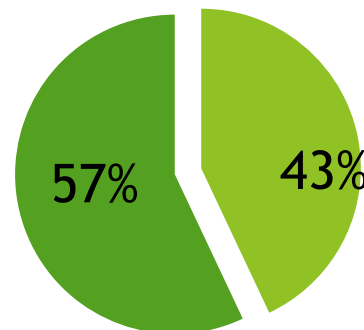
TÉCNICA SE MONTA AFINALES DE MARZO EN URGENCIAS Y EN RUTINA

ESTADÍSTICA DESDE 1 DE MARZO HASTA 11 DE FEBRERO: 1719 IL-6 REALIZADAS

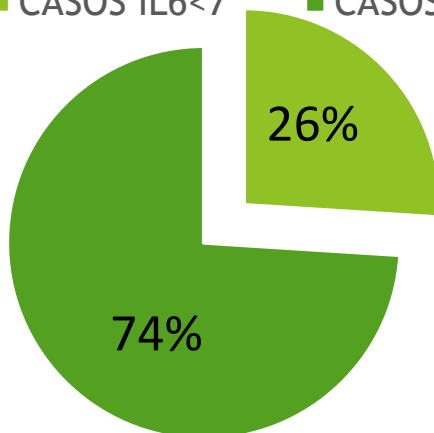
■ RUTINA 84% ■ URGENTE 16%



■ MUJERES 43% ■ HOMBRES 57%

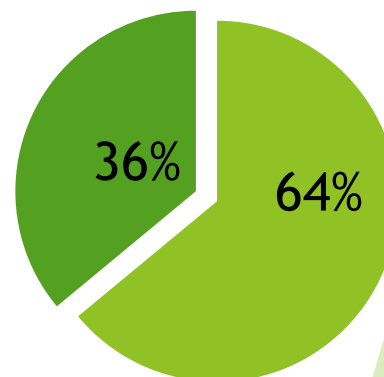


■ CASOS IL6<7 ■ CASOS IL6>7



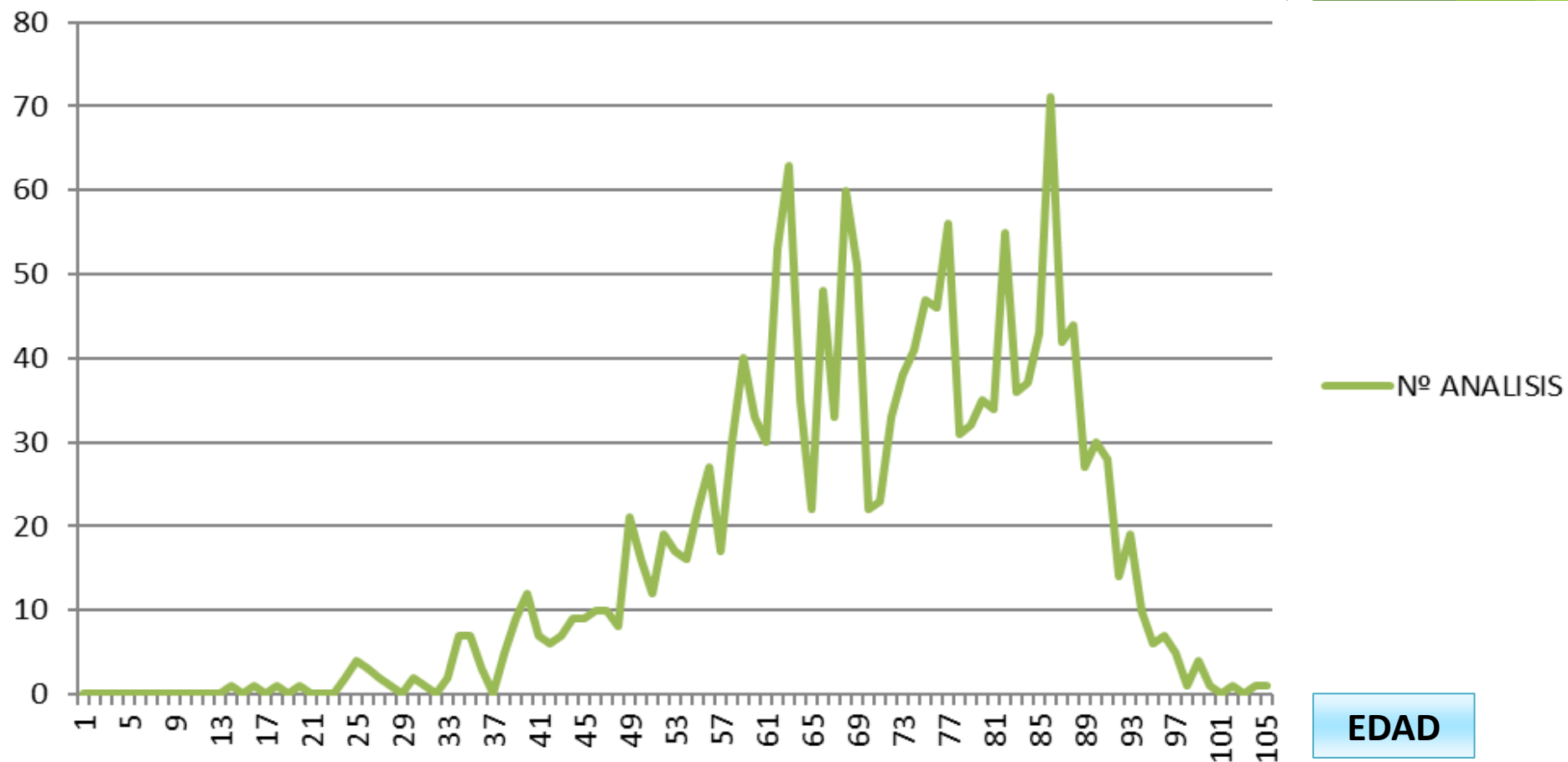
Valores normales <7 pg/ml

■ IL6 < 40 - 64% ■ IL6 > 40 - 36%

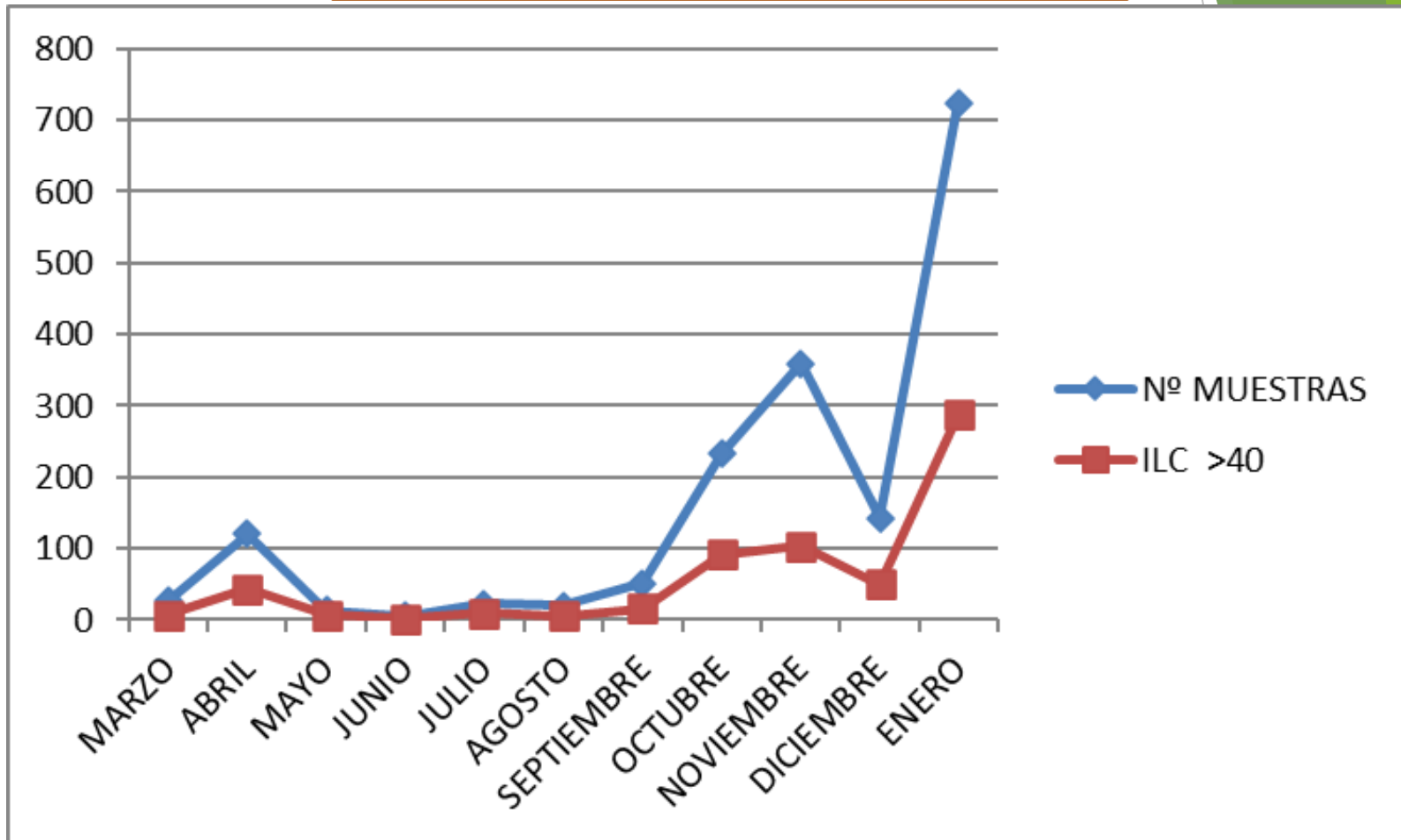


Tormenta citocinas >40 pg/ml

Nº PRUEBAS DE IL-6 REALIZADAS POR EDADES



OLAS DE CONTAGIOS



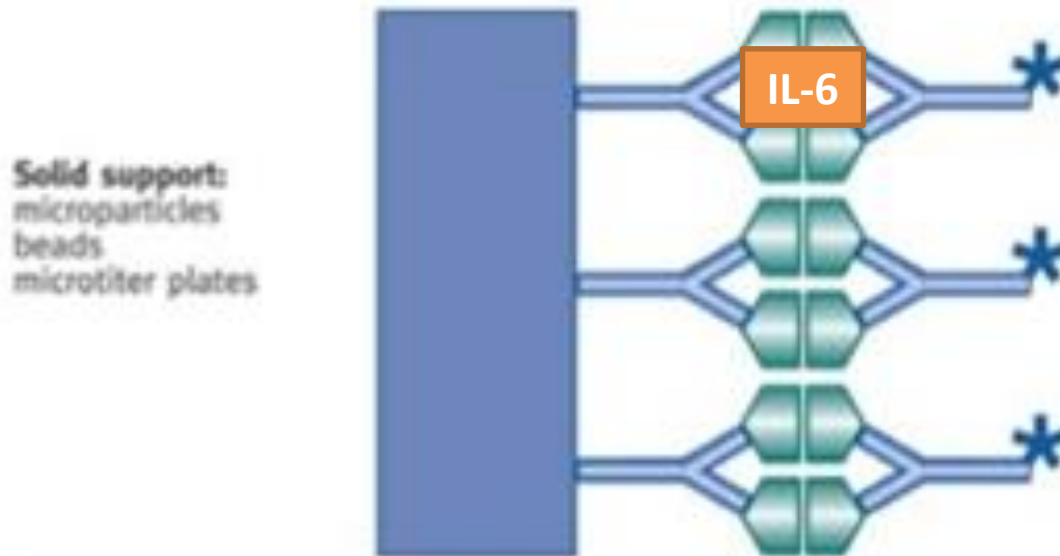
**EL Nº DE MUESTRAS REFLEJA LAS TRES OLAS:
PRIMAVERA, OTOÑO Y POST-NAVIDADES**

TÉCNICA

INMUNOENSAYO NO COMPETITIVO QUIMIOLUMINISCENTE

COBAS c601

Sandwich Assays: Antibodies bind to two sites on analyte



Quelato de Rutenio
(QUIMIOLUMINISCENCIA)

Figura 1-10 Técnica sándwich no competitiva de inmunoensayo

+ SENSIBLE

+ ESPECÍFICO

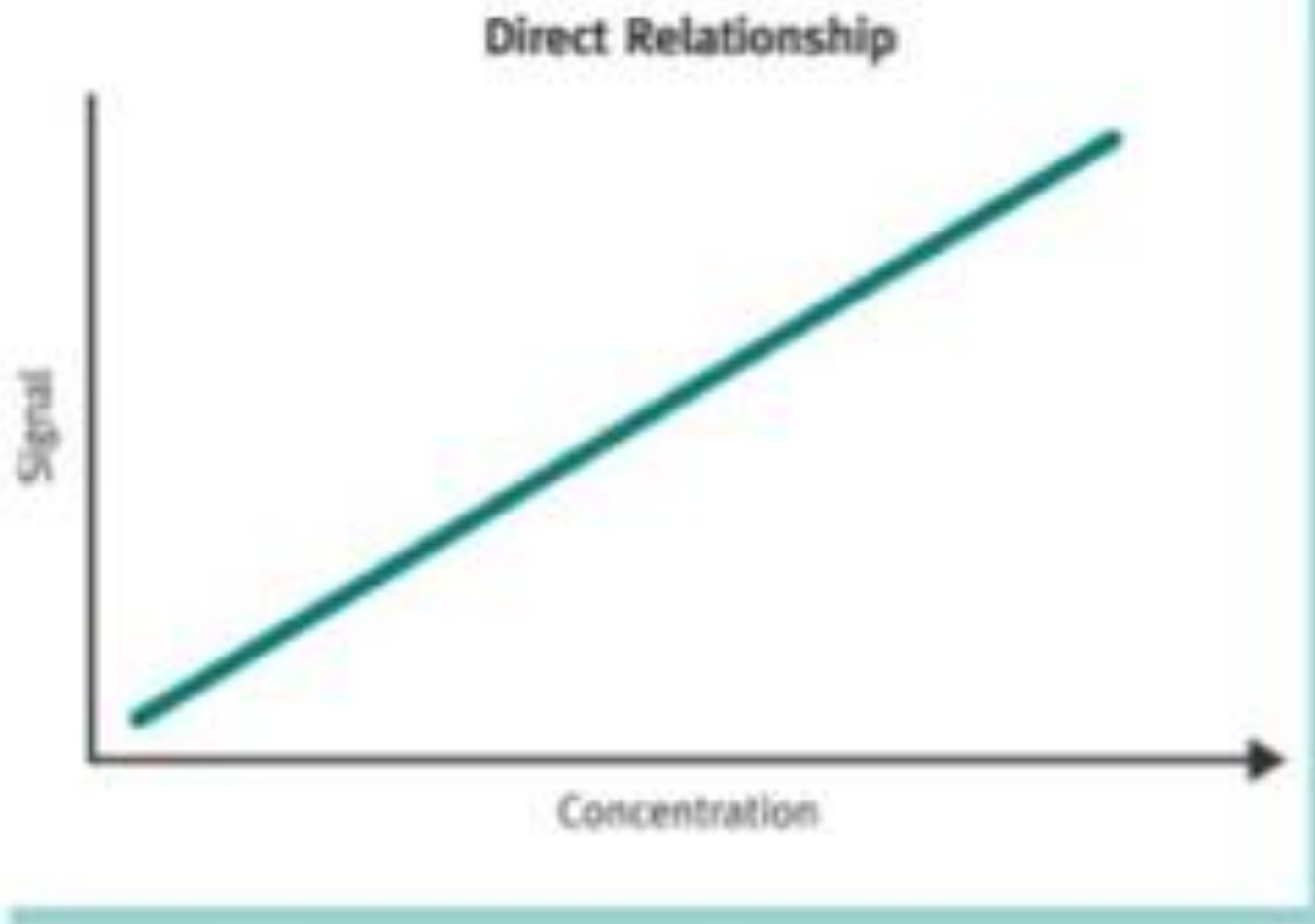


Figura 1-11 La concentración de antígeno es directamente proporcional a la concentración de marca (señal) en los formatos no competitivos

MUESTRAS VALIDAS:

Suero. Plasma tratado con heparina de litio, EDTA di y tripotásico.
La muestra está estable durante 5 horas a 20-25 °C ó 1 día a 2-8 °C

CALIBRACIÓN :

Mediante IL-6 CalSet
2 Calibradores: **IL-6 Cal 1 Y IL-6 Cal 2**

**LIOFILIZADO
RECONSTITUIR CON 2ML
AGUA DESTILADA**

CONTROL DE CALIDAD:

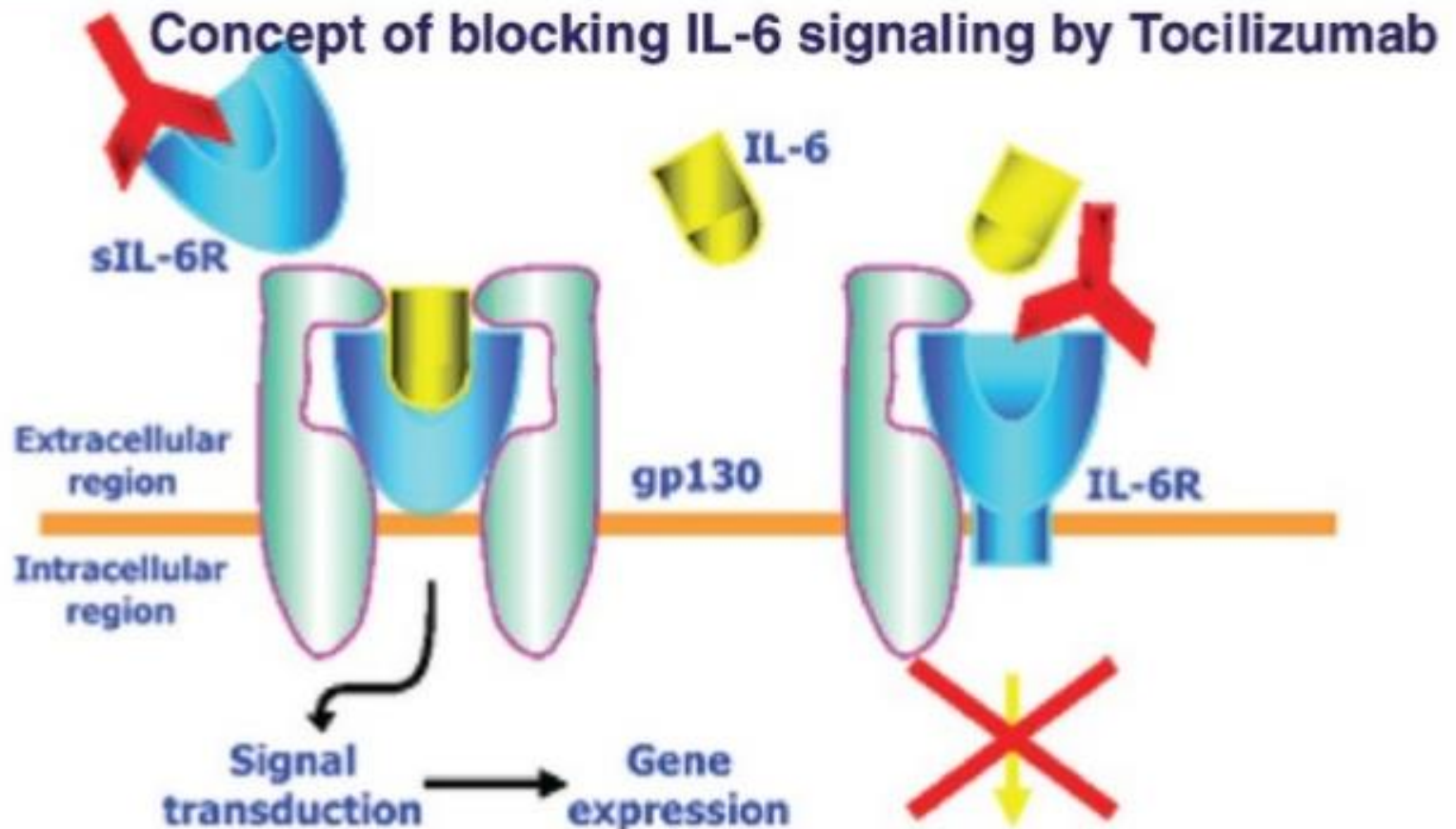
Precicontrol MULTIMARKER. (PC MM1 Y PC MM2)

INTERVALO DE MEDICIÓN: 1.5- 5000 pg/mL

VALORES DE REFERENCIA: <7 pg/mL

> 40 pg/mL tto Tocilizumab

TOCILIZUMAB: MECANISMO DE ACCIÓN



Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a los receptores de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas (IL-6Rs e IL-6Rm)



Anexo II. Criterios de Selección de Pacientes con infección por COVID19

En base a la experiencia clínica del uso de TCZ en pacientes con COVID, se recomienda reservar este a los pacientes que cumplan los siguientes criterios clínicos:

▪ Criterios de inclusión

- Neumonía intersticial con insuficiencia respiratoria grave (score = 2)
- Empeoramiento rápido respiratorio que necesita ventilación no invasiva o invasiva (COVID respiratory severity scale ≥ 3)
- Presencia de fallo orgánico extrapulmonar (principalmente Shock o escala SOFA score ≥ 3)
- Criterios de Respuesta Inflamatoria Sistémica grave
- Adultos: Elevados niveles de IL-6 (> 40 pg/ml) (como alternativa elevados niveles de dímero-D (> 1500) o dímero-D en progresivo aumento)
- Niños: Elevados niveles de IL-6 (> 3.5 pg/ml) (como alternativa elevados niveles de dímero-D (> 400) o dímero-D en progresivo aumento).'



■ Criterios de exclusión

- AST/ALT con valores superiores a 5 veces los niveles de normalidad.
- Neutrófilos < 500 cell/mmc.
- Plaquetas < 50.000 cell/mmc.
- Sepsis documentada por otros patógenos que no sean COVID-19.
- Presencia de comorbilidad que puede llevar según juicio clínico a mal pronóstico
- Diverticulitis complicada o perforación intestinal
- Infección cutánea en curso (p.e piodermitis)
- Terapia inmunosupresora anti-rechazo.

CASO CLÍNICO

Paciente de 86 años

Positivo en COVID-19

12/11

25/11

Ingresa en el hospital

26/11

IL-6 da 58 pg/ml

27/11

Desarrolla neumonía bilateral por COVID

Se vuelve a medir IL-6 dando 1289pg/ml!!!

Se solicita tratamiento con Tocilizumab I.V.
200mg inyectable

1/12

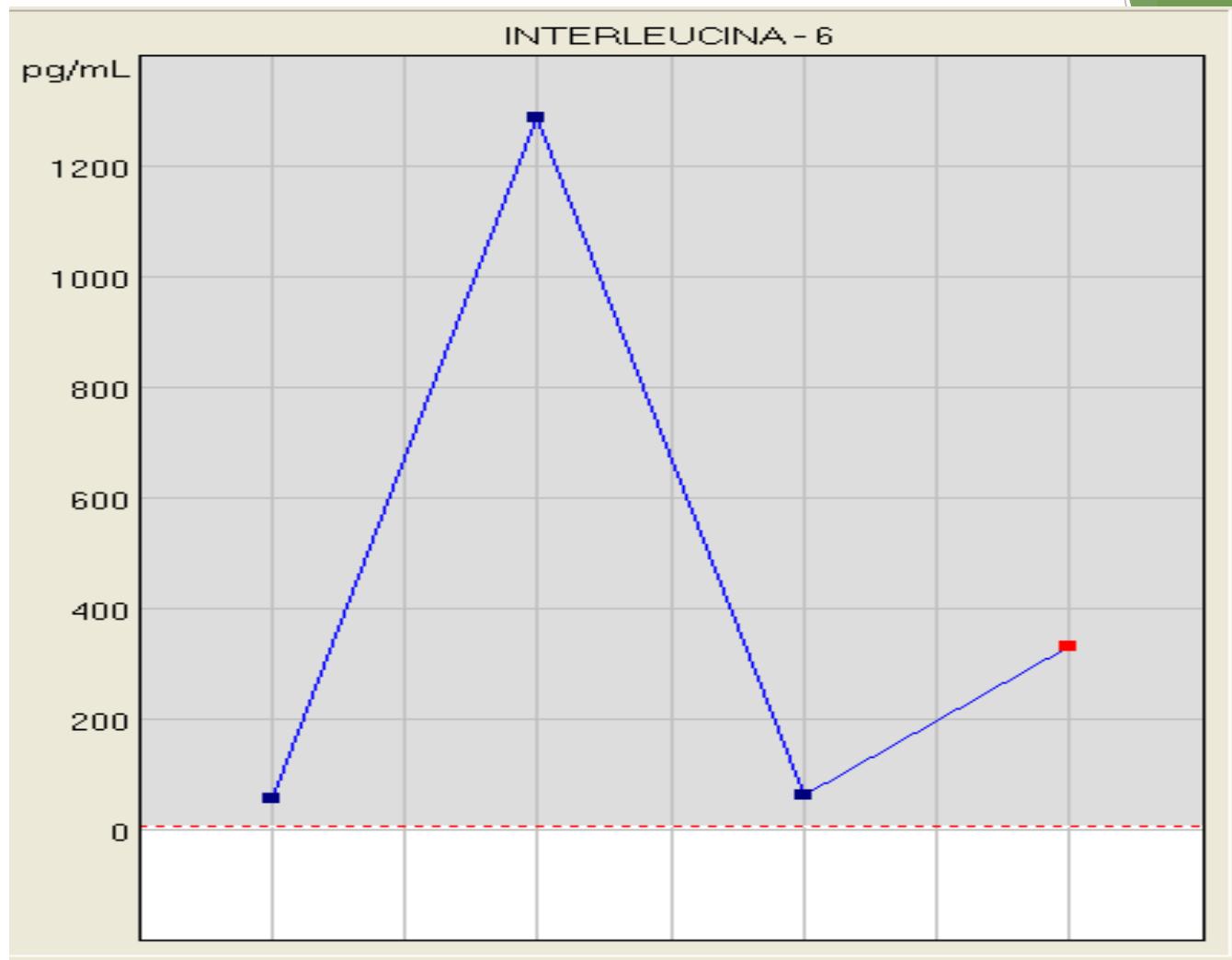
Se consigue bajar a 63,2pg/ml

9/12

Vuelve a subir la IL-6 a 333pg/ml y otra dosis de
TCZ

11/12

Mejoría y alta



Bioquímica en suero				
IL6	 333	63.2	1289	58

CONCLUSIONES



La IL-6 es una citocina con funciones tanto proinflamatorias como antiinflamatorias



Existe una relación proporcional entre los niveles de IL-6 y el mal pronóstico en el COVID-19



La técnica utilizada en el Hospital de Badajoz es útil para predecir la gravedad de los enfermos con COVID-19 y poder controlar la tormenta de citocinas con Tocilizumab



La IL-6 también se puede utilizar como marcador de actividad de enfermedades como la Artritis Reumatoide, LES, Osteoporosis, Artritis idiópática juvenil, Espondiloartropatías y otras enfermedades autoinmunes, que cursan con niveles bastante elevados de IL-6.

**FIN DE LA
PRESENTACION**



**GRACIAS POR SU ATENCION
(SI LA PUSIERON)**