



Universidad
Zaragoza



Facultad de Medicina

Trabajo de Fin de Grado

Síndrome de liberación de citoquinas.

¿Qué es y cómo manejarlo?

Cytokine release syndrome.

What is it and how to handle it?

Autora:

Laura Pradas Pérez

Director:

Luis Martínez Lostao

Facultad de Medicina

Departamento de Microbiología, Pediatría, Radiología y Salud Pública

Área de Inmunología

2021

ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
¿Existen diferencias entre sus distintas nomenclaturas?	3
Epidemiología	4
Etiología	4
OBJETIVOS	6
MATERIAL Y MÉTODOS	6
FISIOPATOLOGÍA	8
Cambios inmunológicos	8
Cambios en la inmunidad innata	8
Cambios en la inmunidad adaptativa	13
CLÍNICA	15
DIAGNÓSTICO	16
Hallazgos de laboratorio inmunológicos	16
Guías y criterios diagnósticos	17
Hallazgos de laboratorio analíticos	20
PRONÓSTICO	21
TRATAMIENTO	22
Tratamiento de soporte	23
Tratamiento fisiopatológico	24
TORMENTA DE CITOQUINAS EN DISTINTAS PATOLOGÍAS	28
Politraumatismos	28
Síndrome de activación de los macrófagos (MAS) y enfermedades autoinmunes	29
Inmunoterapia con CAR-T	29
CRS en el COVID-19 (CRS-COVID-19)	31
Generalidades acerca del CRS-COVID-19	31
Diagnóstico del CRS en el COVID-19	32
Pronóstico del CRS en el COVID-19	33
Tratamiento del CRS en el COVID-19	34
DISCUSIÓN	36
CONCLUSIONES	38
BIBLIOGRAFÍA	39

RESUMEN

Se conoce como síndrome de liberación de citoquinas a la hiperinflamación sistémica generada tras una infección, tratamiento o enfermedad en la cual los niveles de citoquinas se elevan de forma desmesurada, produciendo fiebre, cefalea, diarrea, fallo orgánico e incluso muerte.

Su diagnóstico y tratamiento temprano es clave en el pronóstico final, para lo cual existen ciertas tablas y guías diagnósticas, así como tratamientos específicos contra las citoquinas principalmente implicadas como la IL-6, IL-1, IL-18, TNF o IFN- γ , que serán revisados a lo largo de este trabajo. El tratamiento mayormente utilizado consiste en un tratamiento de soporte según las necesidades del paciente, antibioterapia en caso de infección, y en ocasiones tratamiento inmunomodulador, siendo unos de los más habitualmente empleados los bloqueantes de IL-6.

Existen ciertas variaciones, tanto en los criterios diagnósticos como en el tratamiento, en los síndromes de liberación de citoquinas asociados a determinadas patologías como es el caso de ciertas enfermedades autoinmunes o el reciente COVID-19.

Este trabajo pretende realizar una revisión del conocimiento actual sobre los principales aspectos del CRS, tanto de forma general como en el contexto de distintas patologías específicas.

PALABRAS CLAVE: *Tormenta de citoquinas, síndrome de liberación de citoquinas, hiperinflamación, linfohistiocitosis hemofagocítica, síndrome de activación macrófaga.*

ABSTRACT

It is known as cytokine release syndrome to the systemic hyperinflammation due to an infection, treatment or disease in which cytokines levels rise in a disproportionate way, causing fever, headache, diarrhea, organ failure and even death.

Whose early diagnosis and treatment is key in the final prognosis, for which there are certain tables and guidelines, as well as specific treatments against the most involved cytokines such as IL-6, IL-1, IL-18, TNF or IFN- γ , which will be developed throughout this work. The most widely used treatment consists of antibiotic therapy, supportive treatment according to the needs of the patient and an immunomodulator if necessary, tocilizumab of general choice, associated or not with corticosteroids depending of the condition.

There are certain variations, both in the diagnostic criteria and the treatment, in the CRS associated to pathologies such as certain autoimmune diseases or the recent COVID-19.

This review aims to show the actual knowledge on the main aspects of the CRS, both in its general form and in the context of specific pathologies.

KEY WORDS: *Cytokine storm, cytokine release syndrome, hyperinflammation, hemophagocytic lymphohistiocytosis, macrophage activation syndrome.*

INTRODUCCIÓN

En el año 1993 se utiliza por primera vez el término Tormenta de citoquinas en la literatura científica, refiriéndose a una complicación asociada al trasplante de médula ósea, la enfermedad del injerto contra huésped. Posteriormente, en 2010 se describe más extensamente esta patología como consecuencia del tratamiento oncológico con CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T-Cell*), donde se identifica a la tormenta como un síndrome inflamatorio sistémico potencialmente mortal que cursa con una elevación de citoquinas y una alteración funcional de múltiples células inmunológicas.

¿Existen diferencias entre sus distintas nomenclaturas?

No existe todavía un consenso que haya dado lugar a una definición única para la Tormenta de citoquinas o *Cytokine Storm*, no obstante, además de esta nomenclatura también se emplea el término Síndrome de liberación de citoquinas o *Cytokine Release Syndrome* (CRS) como referencia a una desregulación inmune en la que se produce una respuesta inflamatoria sistémica ante diversos agentes como infecciones o fármacos, que cursa con una activación excesiva de las células inmunes y una elevación de citoquinas proinflamatorias, junto a sus consecuentes síntomas constitucionales, pudiendo derivar en fallo multiorgánico sin el tratamiento adecuado.

A su vez, esta patología ha sido descrita asociada a la Linfocitosis hemofagocítica o *Hemophagocytic Lymphohistiocytosis* (HLH) descrita en la literatura científica como CRS asociado a HLH o HLH-CRS, la cual también se pueden distinguir en dos tipos¹:

- HLH primaria: una condición pediátrica, de herencia autosómica recesiva, debida a mutaciones de la línea germinal que alteran la citotoxicidad mediada por los gránulos en linfocitos T citotóxicos (LTC) y células *Natural Killer* (NK). El CRS cuando se encuentra asociado a HLH primaria puede aparecer en niños o jóvenes, de forma repetida, o con historia familiar similar, y usualmente desencadenada por una infección vírica.
- HLH secundaria: es el término que designa al mismo cuadro pero en adultos, y en este caso suele aparecer en el contexto de tratamientos, tumores, infecciones, etc.

Por otra parte, cuando el CRS se desarrolla en el contexto de una enfermedad reumatológica, especialmente en la artritis idiopática juvenil (AIJ), y la enfermedad de *Still* del adulto, en las que se ha descrito una respuesta exageradamente inapropiada al autoantígeno con la consiguiente activación excesiva y continua de células T y macrófagos, se suele hablar de Síndrome de Activación Macrofágica o *Macrophage Activation Syndrome* (MAS)^{1,2}.

A pesar de la existencia de diversas causas o nomenclaturas para el CRS, dicha patología es, en su conjunto y en general, una exacerbación desmesurada y extendida de la respuesta del sistema inmune, que se genera de forma fisiológica ante un agente o

daño. Aunque su clínica y velocidad de instauración, si bien varía de un individuo a otro, afecta al organismo en su conjunto, pudiendo llegar a producir la muerte del individuo, haciendo necesaria por tanto su pronta detección y tratamiento.

Epidemiología

La incidencia de este síndrome es variable ya que depende en gran medida del agente causal por lo que estimar la incidencia del CRS en su conjunto resulta difícil.

A modo de ejemplo, en el CRS producido debido al tratamiento con CAR-T, va a depender del agente inmunoterápico, ya que en el tratamiento CAR-T dirigido contra CD19 en torno al 80% de los pacientes desarrollan CRS; y un 30% suele necesitar ingreso en unidad de cuidados intensivos, sobre todo cuando la terapia CAR-T utiliza CD28 como molécula coestimuladora³. Además, se ha constatado que en niños en tratamiento con CAR-T-CD19 la incidencia es mayor que en adultos⁴ siendo también elevada tras la linfodepleción producida por el tratamiento con ciclofosfamida y fludarabina³.

Por otra parte, la incidencia del CRS asociado al virus de *Epstein Barr* en pacientes con HLH, si bien se desconoce el por qué, es mucho mayor en Asia, donde se observa una incidencia del 75%, frente al 33% observado en Norte América y Europa^{5,6}.

Finalmente, se ha catalogado al lupus eritematoso sistémico (LES) como la enfermedad autoinmune sistémica que más frecuentemente se asocia a MAS, cuya prevalencia se estima que está entre el 0,9% y 2,4% de los pacientes con LES.

Etiología

La causa última por la que termina desarrollándose CRS en unos pacientes pero no en otros en el contexto de una misma patología se desconoce todavía. Parece que podría deberse a la existencia de cierta susceptibilidad genética, sin embargo, no se ha identificado todavía ninguna alteración genética común a todos los afectados de CRS.

No obstante, sí que están descritos algunos de sus factores desencadenantes más comunes, así como el modo de inicio en la activación de la cascada proinflamatoria en algunos de ellos.

Las **infecciones** parecen ser el factor desencadenante más común del CRS, y entre los agentes infecciosos más frecuentes que pueden producirlo se encuentran:

- **Virus:** virus de *Epstein Barr* (VEB), citomegalovirus, virus influenza, diversos virus herpes, adenovirus, parvovirus B19, enterovirus, virus de la hepatitis A, B y C, rubeola, sarampión, parotiditis, VIH, dengue, coronavirus, entre otros.

En la enfermedad de *Castleman* asociada a herpes, aunque el causante en sí es el virus, se desconoce el desencadenante inicial de la hiperproducción de IL-6 tanto vírica como del paciente en un sistema inmune ya de por sí deteriorado. Y, en cuanto a la enfermedad de *Castleman* multicéntrica idiopática (iMCD, *idiopathic Multicentric Castleman Disease*) aunque la causa inicial que desencadena una

hiperproducción también de IL6 es desconocida, de ahí el nombre de idiopática, se especula que pueda tener algo que ver un agente infeccioso o una enfermedad autoinmune todavía no descrita.

En el virus SARS-CoV-2 se ha descrito una asociación con la proteína tirosina quinasa de *Bruton* (siglas en inglés BTK), implicada en la maduración de los linfocitos B, así como en la activación de los mastocitos. Un déficit de esta tirosina genera una agammaglobulinemia, mientras que su activación excesiva aumentaría la concentración de mastocitos activos, lo cual puede ser el desencadenante del CRS en el caso de los pacientes COVID-19.

Está también demostrado que la proteína *spike* (S) y la proteína de la nucleocapside (N) son las principales dianas de la inmunidad humoral en el virus Sars-CoV-2. En infecciones previas por coronavirus como la infección por SARS-CoV, se describió que la proteína N podía inducir la liberación de IL-6.

- **Bacterias:** *staphylococcus aureus*, *campylobacter*, *fusobacterium*, *mycoplasma*, *chlamydia*, *legionella*, *streptococcus pneumoniae*, *salmonella typhi*, *rickettsia*, *brucella*, *ehrlichia*, *borrelia burgdorferi*. *mycobacterium tuberculosis* o *mycobacterium kansasii*, entre otros.

Ciertas bacterias, incluidas las especies de *streptococcus* y *staphylococcus aureus* son capaces de producir superantígenos, los cuales pueden entrelazar los receptores de las células T con el complejo mayor de histocompatibilidad. Esto conduce a la activación policlonal de las células T con la consiguiente producción de citoquinas pudiendo desencadenar finalmente una liberación masiva de citoquinas y un síndrome de shock tóxico.

Los superantígenos son potentes agentes mitógenos para las células T de modo que los superantígenos bacterianos en concentraciones muy bajas, menores de 0,1 pg/ml, ya pueden estimular a las células T de forma descontrolada y generar shock tóxico.

- **Hongos:** *candida*, *cryptococcus*, *pneumocystis*, *histoplasma*, *aspergillus*, *fusarium*, entre otros.
- **Parásitos:** *Plasmodium falciparum* o *vivax*, *toxoplasma*, *babesia*, *strongyloides* o *leishmania*, entre otros.

El CRS también puede ser desencadenado por **tratamientos** oncológicos como la lenalidomida, oxaliplatino o el tratamiento CAR-T, así como anticuerpos monoclonales como rituximab (anti-CD20), obinutuzumab (anti-CD20), brentuximab (anti-CD30), dacetuzumab (anti-CD40), alemtuzumab (anti-CD52), nivolumab (anti-PD1).

A su vez puede ocurrir tras otras terapias inmunomoduladoras como el OKT3 (un anticuerpo monoclonal frente a CD3), globulina anti-timocítica (ATG) o TGN1412 (anticuerpo agonista para CD28) ⁷.

En el caso del tratamiento con CAR-T, el CRS se origina debido a la infusión en el paciente de las células CAR-T, que son linfocitos T modificados genéticamente para que expresen un receptor quimérico específico frente a un antígeno tumoral (CAR) que al unirse a dicho antígeno expresado en las células cancerosas propicia la activación específica de la célula CAR-T frente a la célula tumoral. Las células CAR-T activadas

producen citoquinas proinflamatorias cuya cantidad en determinadas ocasiones puede ser excesiva y desencadenar el CRS. Sin embargo, al igual que con el resto de factores desencadenantes, todavía se desconoce la causa por la que en algunos pacientes se generan cantidades exacerbadas de citoquinas mientras que en otros el tratamiento surte el efecto deseado sin producir CRS.

Por último, el CRS ha sido relacionado a su vez con **enfermedades autoinmunes** como la artritis reumatoide (AR), artritis idiopática juvenil (AIJ), enfermedad de *Still* del adulto, enfermedad de *Kawasaki*, espondiloartropatías seronegativas o LES.

En general, tal como se describe anteriormente, al CRS asociado a cualquiera de estas enfermedades se le conoce como MAS. Y aunque todavía se desconoce tanto la causa de muchas de estas enfermedades como la desencadenante del MAS, en este caso sí se han considerado y descrito ciertos factores genéticos predisponentes, además de determinados factores desencadenantes tales como infecciones o algunos tratamientos, entre los cuales destacan la salazopirina, los AINEs o la aspirina.

OBJETIVOS

El presente Trabajo de Fin de Grado pretende realizar una revisión bibliográfica acerca de las principales características del CRS asociado a diversas patologías. Los objetivos específicos de este trabajo son:

- Conocer la fisiopatología y base inmunológica del CRS.
- Determinar las principales entidades nosológicas que desarrollan el CRS, así como las peculiaridades de cada una.
- Conocer los principales síntomas y signos del CRS.
- Conocer los principales algoritmos diagnósticos del CRS, así como sus sistemas de estadificación pronóstica.
- Conocer cuál es el tratamiento actual del CRS tanto a nivel general como en sus variantes específicas según el agente causal.

MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño del estudio se basa en una revisión sistemática de la literatura existente, tanto de ensayos clínicos como de estudios científicos y revisiones acerca del concepto de tormenta de citoquinas y las diversas patologías en las que se desarrolla con mayor frecuencia. En cuanto a la estrategia de búsqueda, los artículos se han obtenido de *PubMed* y de libros de literatura científica. El vocabulario ha sido controlado por los términos *MeSH (Medical Subject Headings)* y el idioma de búsqueda ha sido el inglés. Se han utilizado las palabras clave “*Cytokine storm*”, “*Cytokine release syndrome*”, “*Macrophage activation syndrome*”, “*Haemophagocytic lymphohistiocytosis hyperinflammation syndrome*”. Para una búsqueda más concreta se ha empleado el buscador avanzado, utilizando los operadores booleanos “*AND*” y “*OR*”, además de la elección de diversos filtros (*Review, Published in the last 10 years, in the last 2 years, from 1999 to 2019 Field: Title/abstract, Free full text*).

En la extracción de los artículos se realizaron diferentes búsquedas durante el periodo comprendido entre noviembre de 2020 y enero de 2021, en las que se seleccionaron los artículos filtrando con *abstract, free full text, 2018-2020, review, english*. Las búsquedas realizadas fueron:

1. *(cytokine storm) OR (cytokine release syndrome)*

En la cual se filtró por el periodo comprendido entre 2018-2020, se obtuvieron 912 resultados. Debido a que casi su totalidad trataban la tormenta de citoquinas únicamente en el contexto actual del COVID-19 se decidió cambiar los rangos y realizar una nueva búsqueda.

En las siguientes 3 búsquedas se acotó el año de publicación entre 1999 y 2019, con la intención de eliminar los artículos relacionados con el CRS-COVID-19:

2. *(cytokine storm) OR (cytokine release syndrome) OR (macrophage activation syndrome) OR (hemophagocytic lymphohistiocytosis)* En esta búsqueda fueron encontrados 522 resultados, de entre los cuales se escogieron 9.
3. *(Macrophage activation syndrome)* Aparecieron 147 resultados, de los cuales se escogieron 4 artículos.
4. *(haemophagocytic lymphohistiocytosis) OR (haemophagocytic lymphohistiocytosis hyperinflammation syndrome)* se hallaron 173 resultados entre los que se escogieron 6.

La información analizada fue posteriormente estructurada en varios apartados. También se realizaron búsquedas específicas en relación al CRS asociado a ciertas patologías concretas:

5. *(cytokine release syndrome) AND (polytrauma)* En la cual se encuentran 4 artículos y se escogen 2.
6. *(cytokine release syndrome) AND (CAR-T cell therapy)* en la que se detectan 121 resultados y se escogen 4.
7. *(cytokine release syndrome) AND (COVID-19)* aparecen 347 resultados, todos de los años 2020-2021, de entre los cuales se escogen 12.

Además se consultaron diversos artículos relacionados tanto con marcadores, como pruebas de laboratorio e información acerca de mediadores inmunológicos específicos, fuera del contexto del CRS, con el fin de estructurar, comprender y explicar mejor el contenido del trabajo. En concreto se utilizaron 4 artículos

En definitiva, en el presente artículo se han analizado 41 artículos relacionados con el síndrome de liberación de citoquinas (**Tabla 1**).

Tabla 1. Resumen de búsqueda de artículos realizada

Términos utilizados	Artículos encontrados	Artículos seleccionados
<i>Cytokine storm OR cytokine release syndrome</i>	912	0
<i>Cytokine storm OR cytokine release syndrome OR macrophage activation syndrome OR hemophagocytic lymphohistiocytosis</i>	522	9
<i>Macrophage activation syndrome</i>	147	4
<i>Haemophagocytic lymphohistiocytosis OR haemophagocytic lymphohistiocytosis hyperinflammation syndrome</i>	173	6
<i>Cytokine release syndrome AND polytrauma</i>	4	2
<i>Cytokine release syndrome AND CAR-T cell therapy</i>	121	4
<i>Cytokine release syndrome AND COVID-19</i>	347	12
<i>Otros artículos (citoquinas, pruebas de laboratorio, etc)</i>	4	4
TOTAL	2.230	41

FISIOPATOLOGÍA

Previo al estudio fisiopatológico del CRS resulta necesario recordar el concepto de “retroalimentación negativa”, por el cual se limita de manera fisiológica la activación de las células inflamatorias tras la resolución del factor desencadenante que propició su activación. No obstante, cualquiera que sea el motivo, esta retroalimentación negativa no se produce correctamente en el CRS y no se consigue frenar la acción de los neutrófilos, monocitos y macrófagos activados, quienes continúan sintetizando grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias que ejercen su acción a distancia, lejos del foco inflamatorio inicial, y con ello, desencadena esta respuesta hiperinflamatoria sistémica capaz de derivar en última instancia en un fallo posterior de diversos órganos.

Cambios inmunológicos

Cambios en la inmunidad innata

Durante el inicio del CRS se produce un aumento de la actividad de las células dendríticas (CD). Las CD son las células presentadoras de antígenos que migran a los ganglios linfáticos para su posterior maduración. Así es como comienza siempre la respuesta inmune específica frente a un agente causal, ya que una vez activadas en el ganglio, las células dendríticas presentan el complejo HLA-antígeno a los linfocitos T

para a su vez, activarlos. Sin embargo, es al generarse una activación masiva de las CD, con la consecuente activación de grandes cantidades de linfocitos T, cuando comienza el desarrollo del CRS.

Los monocitos están presentes en la sangre y cuando se extravasan a los tejidos se transforman en macrófagos debido a diversos factores, entre ellos la secreción de IL-6 y del factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) por parte de diversas células. Los macrófagos cumplen diferentes funciones, desde eliminar células muertas mediante fagocitosis hasta intervenir en la reparación tisular o actuar como células presentadoras de antígenos. También tienen una función inmunorreguladora, ya que producen IL-6, TNF- α , IL-10 y expresan PD-1⁸ (**Ilustración 1**). Las citocinas IL-12 y TNF- α liberadas activan, entre otras células, a las células NK, quienes responden produciendo IFN- γ , TNF- α , TNF- β , IL-10 e IL-13.

Es decir, las células NK en cualquier proceso de defensa del organismo, actúan mediante dos mecanismos: por una parte, con la producción de citoquinas y quimiocinas y por otra destruyendo células infectadas por patógenos intracelulares. Así pues, cuando se produce el CRS, las NK generan cantidades masivas de dichas citoquinas, ya que su función normal se ve considerablemente incrementada.

Estudios recientes⁹ han constatado que los neutrófilos son mediadores en la activación de los linfocitos T helper 17 (Th17), los cuales posteriormente secretan IL-17, IL-8, TNF- α , IFN- γ y factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (signas en inglés GM-CSF), favoreciendo así el reclutamiento y la proliferación de más neutrófilos en nuevos lugares inflamatorios (**Ilustración 1**). Dichos neutrófilos una vez activados en el lugar de la inflamación son capaces de sintetizar grandes cantidades de diversas citoquinas proinflamatorias (como IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-18, etc.), y factores angiogénicos y fibrogénicos como el factor de crecimiento similar a EGF de unión a heparina (HB-EGF), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF2), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o factor de crecimiento tumoral alfa (TGF- α), los cuales contribuyen a la formación de trombos^{11,9}. En el momento en que esta reacción inflamatoria deja de estar regulada y se disemina por todo el organismo, generando el CRS, los neutrófilos continúan sintetizando cantidades masivas de todas estas sustancias, produciendo por tanto la activación en masa de linfocitos Th17, y generando una trombosis que puede llegar a ocluir la irrigación de órganos con su consiguiente isquemia y fallo del órgano.

Por otro lado, cuando un tejido se lesiona, bien sea causado por un patógeno o por un traumatismo, los macrófagos residentes en el tejido se activan y liberan una serie de citoquinas proinflamatorias, activando así el endotelio, el cual a su vez aumenta las moléculas de adhesión junto a más citoquinas, atrayendo a más leucocitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos, linfocitos, etc.) al foco de inflamación con el fin de combatir la infección. Este mecanismo de reclutamiento de leucocitos al área lesionada se conoce con el nombre de diapédesis. Dicho mecanismo de llegada de leucocitos a los tejidos diana contribuye posteriormente en la génesis del CRS, ya que ese reclutamiento de células proinflamatorias se exagera y las células migran no solo al foco inicial de la

lesión, sino a cualquier foco corporal desde donde estén recibiendo la señal, aunque en esa zona no exista patógeno alguno.

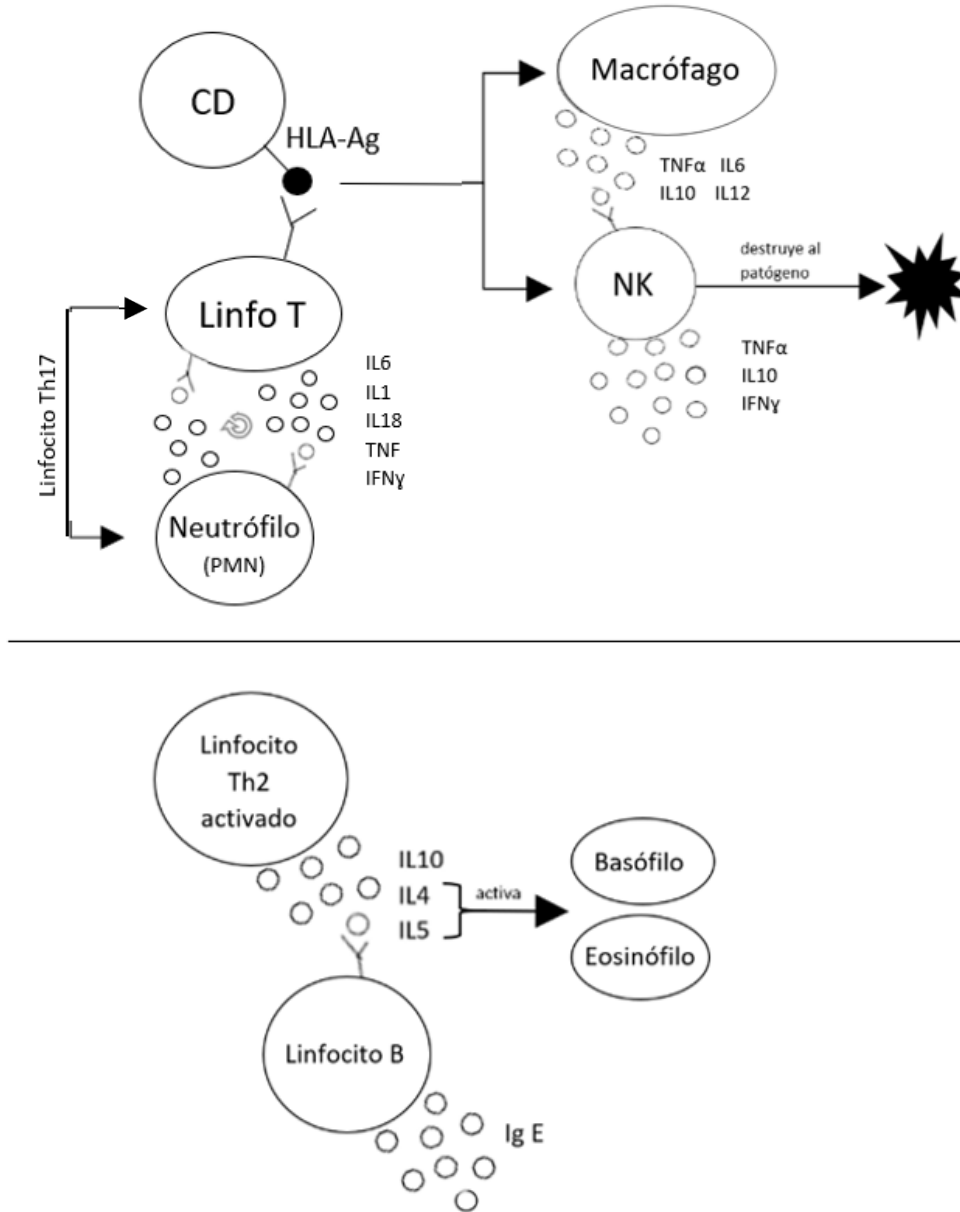


Ilustración 1. Activación inmunológica mediada en el CRS

Los mediadores generados en el CRS por las células inmunes innatas son muy diversos, y en un primer momento se van a producir de modo fisiológico como respuesta a una infección o inflamación; sin embargo, cuando sus niveles aumentan excesivamente, dan lugar a la extensión de la inflamación por todo el organismo y es entonces cuando se desencadena el CRS.

De entre dichos mediadores, el TNF- α , la IL-1, la IL-8 y el MCP-1 aparecen desde los primeros minutos hasta horas tras la infección, seguidos de un incremento sustancial de la IL-6 y el IFN- γ . La IL-10 aumenta posteriormente, cuando el organismo intenta controlar la respuesta sistémica inflamatoria aguda con el mecanismo anteriormente mencionado de retroalimentación negativa ¹⁰.

Es por ello que las citoquinas descritas como más importantes serán IFN- γ , IL-1, IL-6, TNF e IL-18, las cuales siempre mostrarán niveles elevados en el CRS, ya que son las inductoras de la inflamación aguda. El TNF- α y el IFN- γ son las primeras citoquinas en ser secretadas por los linfocitos Th1 activados, que permiten la activación de las células NK, macrófagos y células dendríticas

La IL-1 es una de las primeras citoquinas en aparecer en la reacción inflamatoria, y la encargada de producir fiebre, junto a TNF- α , IFN- γ e IL-6 (cuya génesis aumenta a su vez debido a la propia IL-1). Esta citoquina favorece el reclutamiento y activación de los leucocitos y linfocitos en el lugar de la inflamación.

Un subtipo de IL-1 con gran implicación inflamatoria es IL-1 β , con actividad proinflamatoria en el fluido broncoalveolar e inductora de la disfunción endotelial siendo uno de los mediadores que generan extravasación a nivel alveolar junto a la IL-6.

Por otra parte, la IL-6 es una citoquina de gran importancia en la respuesta aguda, producida especialmente por los macrófagos y linfocitos situados en el bazo y los nódulos linfáticos. Cuando la IL-6 se une a su receptor en las células endoteliales, la proteína gp130 recluta a las quinasas JAK1 y JAK2 y éstas a su vez al factor de transcripción 3 (STAT3) que se encargará de activar a las células endoteliales, produciendo en ellas la secreción de proteína MCP-1, IL-8, VEGF y a su vez más IL-6. Además, esta citoquina también disminuye la expresión en las células endoteliales de E-cadherina, lo cual genera un aumento de la permeabilidad vascular, favoreciendo la extravasación de células a los tejidos, hipotensión, y disfunción pulmonar ¹¹. Recientemente se ha descubierto en estudios *post mortem* tras el tratamiento con CAR-T ¹² que las células endoteliales, se relacionan también con la neurotoxicidad producida en muchos casos de CRS-CAR-T. Por otra parte, también se ha descrito neurotoxicidad generada a partir de la elevación de IL-6 en el SNC y en el LCR en pacientes sin tratamiento CAR-T, la cual podría explicarse tanto debido a su producción periférica y posterior llegada al SNC como a su producción por las propias células inmunes activadas del SNC ⁷.

En lo que se refiere a pacientes con COVID-19 que desarrollaron CRS (CRS-COVID-19) se ha constatado que la IL-6 es responsable de distintos procesos como la

extravasación, la activación del complemento y la disminución de la E-cadherina y del factor de von Willebrand ¹³ lo que lleva a la producción de coagulación intravascular diseminada.

La IL-6 a su vez, contribuye a la génesis de miocardiopatías y disfunción miocárdica ^{4,13}. Produce además un aumento de los reactantes de fase aguda como la PCR, el amiloide A en suero (SAA), la haptoglobina o el fibrinógeno. Por último, también induce la lipólisis causando pérdida de peso y fiebre, ya que utiliza la lipólisis para producir energía por lo que aumenta la temperatura corporal e impide la síntesis de hepcidina generando con ello hipofeemia.

A su vez, el IFN- γ puede aumentar la capacidad fagocítica de los macrófagos, lo cual contribuye a que los pacientes con CRS cursen con citopenia, ya que el macrófago excesivamente activado pasa de fagocitar solamente células apoptóticas a eliminar también células sanguíneas. Por ello, estos pacientes pueden cursar con una anemia grave ante una elevación desmesurada de IFN- γ denominada anemia de consumo por la inflamación que clínicamente se traduce en la producción de fiebre, escalofríos, mareos y cefalea ^{4,14}.

Respecto al TNF- α , es otra citoquina proinflamatoria, encargada de la apoptosis celular y junto con la IL-6 inicia la respuesta de inflamatoria. Por tanto, produce fiebre, malestar general y fatiga como el IFN- γ , además de diarrea acuosa, extravasación vascular, daño pulmonar y miocardiopatía.

La IL-18 es una citoquina que se genera a partir de un precursor procesado en el inflamosoma, (en el cual también se genera IL-1 β por un mecanismo similar). La actividad más importante de la IL-18 es estimular, junto con la IL-12 e IL-15, la secreción de IFN- γ en las células T y células NK que expresan el receptor de IL-18. A su vez la IL-18 también induce la producción en los macrófagos de mayores cantidades de IL-6. Se relaciona también con la hiperferritinemia, eleva las aminotransferasas y aumenta el complemento.

Por otra parte, la IL-10 es una citoquina encargada de la inhibición del sistema inmune; junto a TGF- β frena fisiológicamente la activación del macrófago en el foco inflamatorio una vez contenida la infección, con el fin de evitar lesiones inflamatorias en los tejidos, para ello inhibe la producción de TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-12 debido a que bloquea la actividad de NF- κ B (un factor de transcripción del ADN involucrado en la respuesta inmune y el control de la proliferación celular) y reduce la presentación de antígenos ¹⁰. Su elevación en el CRS se considera que es debido a un intento insuficiente de generar una retroalimentación negativa.

Por último, la IL-12 también presente en las reacciones inflamatorias, es producida en los monocitos, macrófagos, células dendríticas y linfocitos B, e induce a su vez de la síntesis de IFN- γ , necesario en la diferenciación de los linfocitos Th1 y las células NK y responsable de aumentar la citotoxicidad de las NK y los LTC.

Por su parte, el IFN- γ genera al tiempo una retroalimentación positiva en los macrófagos y monocitos para que estos aumenten su producción de IL-12.

Cambios en la inmunidad adaptativa

En lo referente a los linfocitos B, no se ha descrito excesiva relación entre este tipo celular y el CRS. Sin embargo, al instaurar el tratamiento para el CRS en algunos pacientes, sobre todo en aquellos cuya causa es vírica, se ha detectado una depleción de los linfocitos B lo que abre la posibilidad a que los linfocitos B puedan tener algún papel en la instauración o propagación del CRS ¹⁰.

Sin embargo, las diferentes subpoblaciones de linfocitos T sí están íntimamente relacionadas con el desarrollo de CRS. En primer lugar, se activan los linfocitos Th1 y los LTC. Los Th1 colaboran en completar la activación de los macrófagos y las células dendríticas, es por ello que una respuesta exagerada de los Th1 contribuye en el desencadenamiento del CRS, ya que se generan entonces grandes cantidades de IFN- γ , IL-2 y TNF- α induciendo la producción de un amplio abanico de citoquinas proinflamatorias que, en definitiva, desencadena todo el proceso del CRS. Así, los linfocitos Th1 permiten la activación de grandes cantidades de macrófagos lejos ya del foco inflamatorio y el inicio de la cascada de citoquinas que a su vez incrementa la activación de los linfocitos Th1 del CRS.

En segundo lugar, en cuanto al papel de los linfocitos Th2, encargados tanto de activar a los eosinófilos y basófilos, como de inducir la producción en los linfocitos B de inmunoglobulinas, sobre todo IgE, parece que actuarían como mediadores antiinflamatorios intentando frenar el CRS, para lo cual son también necesarias la IL-4 y la IL-5 y la IL-10 (**Ilustración 1**). No obstante, no queda todavía claro si las citoquinas producidas por los linfocitos Th2 durante el CRS se producen como un mecanismo de retroalimentación negativa compensatorio de las citoquinas Th1 solamente, o si tienen a su vez cierto papel en el desarrollo de la sintomatología del CRS, ya que en el caso de la IL-10 se ha demostrado que su aumento induce la producción de colágeno en el pulmón favoreciendo su fibrosis.

En lo que se refiere a otros tipos de linfocitos T *helper*, los linfocitos Th9 activan a los mastocitos y los linfocitos Th17 que se activan sobre todo frente a infecciones por hongos o patógenos extracelulares, activando a los neutrófilos (**Ilustración 1**) pueden, a través de esta vía de activación, ser capaces de contribuir al desarrollo del CRS de manera independiente de IFN- γ .

Los LTC pueden contribuir también al CRS a través de otro mecanismo, ya que al no ejercer correctamente su función de eliminar el patógeno, pueden permanecer activos durante más tiempo entrando en un estado de “exhaustación” en el que pierden parte de su capacidad para eliminar patógeno, lo que en consecuencia contribuye a que persista más tiempo la respuesta inflamatoria.

El resumen de las principales citoquinas liberadas en el CRS, su fuente de producción y su función queda esquematizado en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Mediadores solubles en el CRS. (Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. N Engl J Med 2020;383:2255-73.DOI: 10.1056/NEJMra2026131) ¹⁰

Mediator	Main Cell Source	Type and Function
Cytokines and growth factors		
Interleukin-1	Macrophages, epithelial cells; pyroptotic cells	Proinflammatory alarmin cytokine; pyrogenic function, macrophage and Th17 cell activation
Interleukin-2	T cells	Effector T-cell and regulatory T-cell growth factor
Interleukin-6	Macrophages, T cells, endothelial cells	Proinflammatory cytokine; pyrogenic function, increased antibody production, induction of acute-phase reactants
Interleukin-9	Th9 cells	Protection from helminth infections, activation of mast cells, association with type I interferon in Covid-19 ¹⁶
Interleukin-10	Regulatory T cells, Th9 cells	Antiinflammatory cytokine; inhibition of Th1 cells and cytokine release
Interleukin-12	Dendritic cells, macrophages	Activation of the Th1 pathway; induction of interferon- γ from Th1 cells, CTLs, and NK cells; acting in synergy with interleukin-18
Interleukin-17	Th17 cells, NK cells, group 3 innate lymphoid cells	Promoting neutrophilic inflammation, protection from bacterial and fungal infections
Interleukin-18	Monocytes, macrophages, dendritic cells	Proinflammatory alarmin cytokine; activation of Th1 pathway, acting in synergy with interleukin-12
Interleukin-33	Macrophages, dendritic cells, mast cells, epithelial cells	Proinflammatory alarmin cytokine; amplification of Th1 and Th2 cells, activation of NK cells, CTLs, and mast cells
Interferon- γ	Th1 cells, CTLs, group 1 innate lymphoid cells, and NK cells	Proinflammatory cytokine; activation of macrophages
Tumor necrosis factor	Macrophages, T cells, NK cells, mast cells	Increasing vascular permeability; pyrogenic function
GM-CSF	Th17 cells	Proinflammatory cytokine
VEGF	Macrophages	Angiogenesis
Chemokines		
Interleukin-8 (CXCL8)	Macrophages, epithelial cells	Recruitment of neutrophils
MIG (CXCL9)	Monocytes, endothelial cells, keratinocytes	Interferon-inducible chemokine; recruitment of Th1 cells, NK cells, plasmacytoid dendritic cells
IP-10 (CXCL10)	Monocytes, endothelial cells, keratinocytes	Interferon-inducible chemokine; recruitment of macrophages, Th1 cells, NK cells
MCP-1 (CCL2)	Macrophages, dendritic cells, cardiac myocytes	Recruitment of Th2 cells, monocytes, dendritic cells, basophils
MIP-1 α (CCL3)	Monocytes, neutrophils, dendritic cells, NK cells, mast cells	Recruitment of macrophages, Th1 cells, NK cells, eosinophils, dendritic cells; pyrogenic function
MIP-1 β (CCL4)	Macrophages, neutrophils, endothelium	Recruitment of macrophages, Th1 cells, NK cells, dendritic cells
BLC (CXCL13)	B cells, follicular dendritic cells	Recruitment of B cells, CD4 T cells, dendritic cells [†]
Plasma proteins		
CRP	Hepatocytes	Monomeric CRP increases interleukin-8 and MCP-1 secretion; interleukin-6 increases CRP expression
Complement	Hepatocytes, other cells	Complement activation contributes to tissue damage in cytokine storm; complement inhibition can reduce immunopathologic effects of cytokine storm
Ferritin	Ubiquitous	Primary site of iron storage in cells

* BLC denotes B-lymphocyte chemoattractant; Covid-19 coronavirus disease 2019; CRP C-reactive protein; CTLs cytotoxic T lymphocytes; CXCL C-X-C motif chemokine ligand; GM-CSF granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IP-10 interferon-inducible protein 10; MCP-1 monocyte chemoattractant protein 1; MIG monokine induced by interferon- γ ; MIP-1 α and MIP-1 β macrophage inflammatory protein 1 α and 1 β , respectively; NK natural killer; Th1, Th2, Th9, and Th17 cells types 1, 2, 9, and 17 helper T cells, respectively; and VEGF vascular endothelial growth factor.

[†] In idiopathic multicentric Castleman's disease, the levels of CXCL13 are the most elevated of all the cytokines or chemokines.

CLÍNICA

Tal como se ha expuesto anteriormente, la inflamación es un mecanismo de defensa fisiológico que utiliza el organismo en la eliminación de patógenos, activando el sistema inmune tanto innato como adaptativo. El problema aparece cuando se crea un desbalance entre la cantidad de patógeno en el organismo y la cantidad de citoquinas activadas para vencer al mismo. Si los mecanismos de inflamación se activan en exceso se produce una hiperinflamación sistémica que puede dañar directa o indirectamente a cualquier órgano, causando en última instancia un fallo multiorgánico que pueda conllevar la muerte del individuo.

Los síntomas más comunmente observados en estos pacientes son fatiga, dolor de cabeza, artralgias, mialgias, síntomas neuropsiquiátricos (mayormente delirios o alucinaciones), fiebre elevada de más de 40°C, vómitos, diarrea y *rash* cutáneo (Ilustración 2).

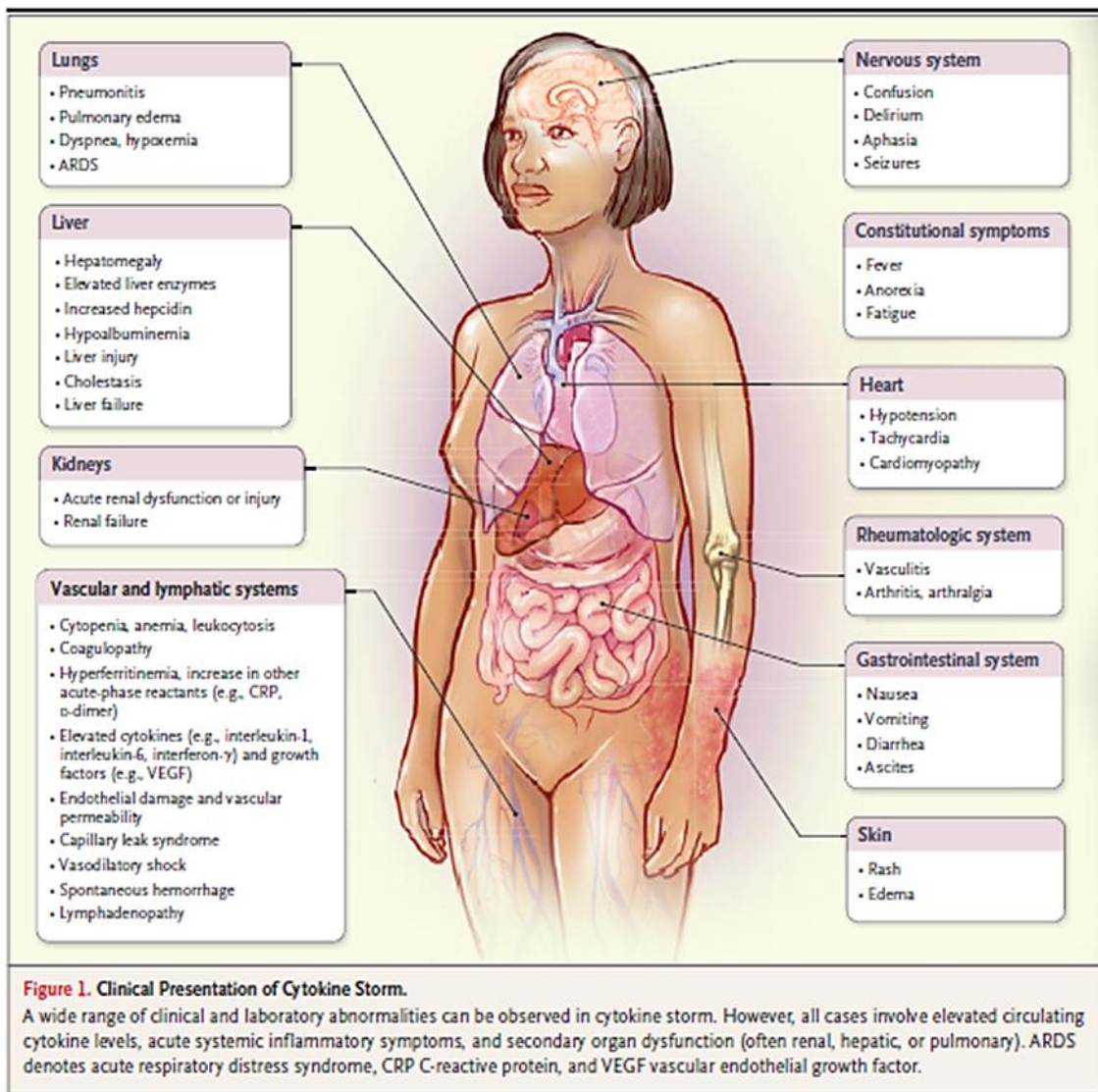


Ilustración 2. Presentación clínica de la tormenta de citoquinas. (Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med* 2020;383:2255-73.DOI: 10.1056/NEJMra2026131) ¹⁰

Tal y como se muestra en la **Ilustración 2**, entre las disfunciones más frecuentes en grandes órganos se encuentran ^{4,7,10}:

- En el pulmón se observa disnea, taquipnea, hipoxia, edema pulmonar, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), neumonitis o la lesión pulmonar aguda o *Acute Lung Injury* (ALI). Un claro ejemplo de CRS es la que se produce en una infección grave pulmonar, en la cual la inflamación local se expande por la circulación sistémica generando una sepsis sistémica con hipotensión, hiper o hipotermia, leucocitosis o leucopenia y habitualmente trombocitopenia.
- A nivel renal puede ocasionar insuficiencia renal aguda o fallo renal.
- En el aparato digestivo produce náuseas, vómitos, ascitis y diarrea; esplenomegalia.
- A nivel hepático hepatomegalia, colestasis, fallo hepático, elevación enzimática, hipofibrinogemia y aumento de la hepcidina.
- Como patología cardíaca puede ocasionar taquicardia, miocardiopatía, fallo cardíaco agudo, troponinas a niveles elevados, arritmia y QT prolongado en el ECG.
- Como consecuencias vasculares habrá hipoxemia, hipotensión, hipotermia y edema en extremidades.
- Hematológicamente se pueden encontrar trombocitopenia, neutropenia, hipercoagulación o hemorragias; también coagulación intravascular diseminada y shock.
- En el sistema nervioso central es común el dolor de cabeza, confusión, alucinaciones, *delirium*, afasia, paresia, convulsiones, temblores, alteraciones de la marcha, toxicidad neurológica y encefalopatía.

DIAGNÓSTICO

Hallazgos de laboratorio inmunológicos

Debido a que el CRS consiste en una hiperestimulación inflamatoria, en suero aparece una elevación de los niveles de diversas citoquinas, especialmente de las previamente comentadas en el apartado de fisiopatología como son la IL-6, la IL-10, la IL-1 o su receptor IL-1RA y otros mediadores proinflamatorios como TNF- α , gp130, IFN- γ , entre otros ⁴.

A pesar de que la cuantificación de estas citoquinas puede ser utilizada para el diagnóstico del CRS, los propios niveles de citoquinas no siempre son buenos predictores de evolución, ya que unos niveles altos o bajos no siempre se correlacionan con el empeoramiento o la mejoría del cuadro.

Ejemplo de ello son los pacientes con cáncer, ya que la propia enfermedad genera una elevación de las citoquinas, y por tanto ante la sospecha de un CRS es más útil valorar si existe un aumento o descenso de los niveles anteriores, que las cifras absolutas *per se* ⁷. Es por ello que en estos pacientes resulta de gran utilidad la toma seriada de muestras sanguíneas.

De nuevo, la IL-6 es una de las citoquinas más comúnmente elevadas en el CRS, pudiéndose encontrar niveles en un rango de 100-5.000 pg/ml en adultos, y habitualmente menores en pacientes pediátricos.

La cuantificación de dicha citoquina puede resultar de especial interés por sus posibles implicaciones terapéuticas ya que, como se explica más adelante, si se halla elevada el paciente será candidato al tratamiento con bloqueantes de IL-6 ¹⁵. Sin embargo, no es útil en el diagnóstico diferencial entre CRS, sepsis y cualquier otra causa de inflamación, porque se eleva indistintamente en todas las reacciones inflamatorias inmunes. En cambio, sí sirve para la monitorización del curso de la enfermedad hasta la instauración del tratamiento con los bloqueantes de IL-6, tras lo cual, debido al propio mecanismo de acción del fármaco, los niveles de IL-6 en suero permanecerán estables o aumentarán resultando inútil su determinación.

Por otra parte, se encuentran usualmente niveles elevados de IL-10 e IL-1RA durante el CRS, probablemente debido a una respuesta reguladora insuficiente, secundaria a la elevación de citoquinas proinflamatorias.

Guías y criterios diagnósticos

Existen 3 criterios imprescindibles en el diagnóstico del CRS ¹⁰:

- niveles elevados de citoquinas en la circulación sistémica.
- síntomas inflamatorios sistémicos agudos.
- disfunción secundaria de órganos (principalmente renal, hepática o pulmonar).

En lo referente al HLH, en base a estos parámetros se crearon unas guías diagnósticas en 1991 utilizando la clínica y los hallazgos tanto histológicos como de laboratorio comúnmente observados en pacientes que desarrollaron CRS-HLH ^{16,17}:

1. Fiebre.
2. Esplenomegalia.
3. Citopenia que afectase al menos a 2 de las 3 líneas de sangre periférica.
4. Hipertrigliceridemia y/o Hipofibrinogenemia.
5. Hemofagocitosis en médula ósea, nódulos linfáticos o bazo.

No obstante, pronto se constató que no en todos los enfermos el CRS se comporta igual, ya que algunos desarrollaban más síntomas o a más largo plazo que lo recogido en los criterios, obligando por ello a revisarlos. Así pues, en 2004 apareció la siguiente guía diagnóstica (**Tabla 3**), ampliando los 5 primeros criterios a 8, teniendo también en cuenta:

6. Disminución o ausencia de actividad de células NK.
7. Hiperferritinemia.
8. Niveles altos de IL-2.

Tabla 3. Guía diagnóstica del HLH. (Henter J-I, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S. HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Blood Cancer* 2007;48(2):124-131 DOI: 10.1002/pbc.21039)¹⁸

The diagnosis HLH can be established if one of either 1 or 2 below is fulfilled

- (1) A molecular diagnosis consistent with HLH
- (2) Diagnostic criteria for HLH fulfilled (five out of the eight criteria below)
 - (A) Initial diagnostic criteria (*to be evaluated in all patients with HLH*)
 - Fever
 - Splenomegaly
 - Cytopenias (affecting ≥ 2 of 3 lineages in the peripheral blood):
 - Hemoglobin < 90 g/L (in infants < 4 weeks: hemoglobin < 100 g/L)
 - Platelets $< 100 \times 10^9/L$
 - Neutrophils $< 1.0 \times 10^9/L$
 - Hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia:
 - Fasting triglycerides ≥ 3.0 mmol/L (i.e., ≥ 265 mg/dl)
 - Fibrinogen ≤ 1.5 g/L
 - Hemophagocytosis in bone marrow or spleen or lymph nodes
 - No evidence of malignancy
 - (B) New diagnostic criteria
 - Low or absent NK-cell activity (according to local laboratory reference)
 - Ferritin ≥ 500 $\mu\text{g/L}$
 - Soluble CD25 (i.e., soluble IL-2 receptor) $\geq 2,400$ U/ml

Sin embargo, al aplicar dichos criterios diagnósticos de 2004 en pacientes reumatológicos con MAS, se constató que eran menos sensibles para detectar el CRS en estos pacientes. Es por ello que se crearon en 2014 unos criterios diagnósticos específicos para detectar el MAS (**Tabla 4**)

Tabla 4. Criterios diagnósticos de MAS 2014. (Davi S, Consolaro A, Guseinova D, et al. An international consensus survey of diagnostic criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38:764–8)¹⁷

Laboratory criteria

1. Decreased platelet count ($\leq 262 \times 10^9/L$)
2. Elevated levels of aspartate aminotransferase ($> 59 U/L$)
3. Decreased white blood cell count ($\leq 4.0 \times 10^9/L$)
4. Hypofibrinogenemia ($\leq 2.5 g/L$)

Clinical criteria

1. Central nervous system dysfunction (irritability, disorientation, lethargy, headache, seizures, coma)
2. Hemorrhages (purpura, easy bruising, mucosal bleeding)
3. Hepatomegaly (≥ 3 cm below the costal arch)

Histopathological criterion

Evidence of macrophage hemophagocytosis in the bone marrow aspirate

Diagnostic rule

The diagnosis of MAS requires the presence of any 2 or more laboratory criteria or of any 2 or 3 or more clinical and/or laboratory criteria. A bone marrow aspirate for the demonstration of haemophagocytosis may be required only in doubtful cases.

Estos criterios fueron revisados en 2016 y actualmente se considera que un paciente febril con diagnóstico de sospecha o establecido de AIJ presenta un MAS cuando cumple los siguientes criterios¹⁸:

- Ferritina > 684 ng/ml

Asociado a 2 de los siguientes:

- Recuento plaquetario \leq a 181.000/ml
- AST $> 48U/l$
- Triglicéridos > 156 mg/dl
- Fibrinógeno ≤ 360 mg/dl

Hallazgos de laboratorio analíticos

Entre los parámetros bioquímicos y hematológicos alterados durante el CRS se encuentran la elevación de la proteína C reactiva (PCR), el dímero D, los triglicéridos, el fibrinógeno y la ferritina, así como leucocitosis o leucopenia, anemia y trombocitopenia.

La PCR y la ferritina son los reactantes de fase aguda más utilizados en la monitorización de pacientes con inflamación sistémica ¹⁵. En concreto, la **PCR** es producida por el hígado en respuesta a la IL-6, por lo que sus niveles pueden servir de sustituto a la medición de los de IL-6 como predictor de empeoramiento en el CRS ²¹ ya que, mientras que los niveles de IL-6 pueden permanecer elevados a pesar de una correcta respuesta al tratamiento, la cuantificación de la PCR es una prueba rápida, barata y está al alcance de la mayoría de hospitales. Estos cambios en los niveles de la PCR pueden identificar a pacientes en riesgo de desarrollar un CRS severo. Por el contrario, en algunos casos también se han detectado niveles bajos de PCR, aunque en muchas ocasiones es uno o dos días tras la disminución de los niveles de citoquinas, por tanto, puede ser útil también para identificar el pico máximo del CRS en cada paciente de forma individual, por lo que la monitorización rutinaria de la PCR mientras dure el CRS puede tener utilidad clínica.

Es necesario recalcar el hecho de que los niveles de PCR también están elevados durante cualquier infección y no pueden ser utilizados en el diagnóstico diferencial entre infección asociada y no asociada a inflamación. Para ello sin embargo sería útil la medición de la **procalcitonina (PCT)**, propuesto recientemente como un marcador más específico de la infección, al ser capaz de discriminar entre las respuestas inflamatorias sistémicas no infecciosas y las generadas por una sepsis. Además, a diferencia de la PCR, las concentraciones de PCT varían con la evolución de la sepsis ²¹.

El **dímero D** mide la formación y degradación activa de coágulos. Si se encuentra elevado en una inflamación sistémica es debido a una superposición de la vía inflamatoria y la trombótica. No suele ser utilizado como marcador de inflamación, pero se ha observado su elevación en el CRS grave tras la terapia con CAR-T ²².

El aumento de la **ferritina** es un hallazgo muy característico del HLH secundario, observándose niveles de >10,000 µg/l. Tanto en otras inflamaciones como en COVID-19 se observa que los pacientes con CRS grave muestran niveles elevados comparado con un CRS moderado; niveles aún mayores en pacientes cuyo CRS finalizó en *exitus* ²³⁻²⁵.

En pacientes con CRS-CAR-T se constataron también niveles elevados de ferritina, y en los pacientes CRS-COVID-19 que fueron ingresados en UCI se documentaron niveles de ferritina en rango de 1.000-10.000 µg/l y de PCR por encima de 100 mg/l, ello sugiere alguna relación con la gravedad del cuadro, sin embargo, todavía no se ha podido demostrar que su medición tenga utilidad como predictor de severidad.

El **receptor sIL2R** en adultos con HLH secundaria y CRS presenta niveles de >2400 U/ml. La detección de la elevación de este receptor ha demostrado buena sensibilidad y

especificidad para el diagnóstico de CRS en los pacientes tratados con terapia anti-IL-6, siendo uno de los marcadores que antes predice el fallo del tratamiento ²⁶. Por otra parte, cuando el desencadenante del CRS es el tratamiento con CAR-T o el COVID-19, se observa que los niveles de dicho receptor han sido marcadamente elevados en pacientes graves o fallecidos, en comparación con los de menor severidad o recuperados ²³⁻²⁵.

Finalmente, es necesario recalcar la necesidad de un buen **diagnóstico diferencial** entre CRS y sepsis, debido a la gran similitud de ambos cuadros clínicos ya que instaurar el tratamiento para el CRS en un paciente con sepsis puede ser perjudicial. A su vez, existe la posibilidad de ver pacientes con un cuadro con una clínica similar al CRS, denominado *CRS-related* o *HLH/MAS-like syndrome* el cual puede ser difícil de distinguir del CRS asociado a un HLH primario o de la sepsis. Por todo ello, *Shimabukuro-Vornhagen A. et al* ⁴ desarrollaron un algoritmo basado en las diferencias analíticas que se pueden observar entre dichas patologías (**Tabla 5**).

Tabla 5. Diagnóstico diferencial del CRS en HLH y MAS. (*Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlöber HA, Schlaak Max, et al. Cytokine release syndrome. J ImmunoTher Cancer.2018;6:56. DOI: 10.1186/s40425-018-0343-9*)⁴

	Familial HLH	Secondary HLH/MAS	CRS-related HLH/MAS	Sepsis
Genetic Predisposition	Homozygous mutations	Heterozygous mutations in some patients	unknown	unknown
Age group	Young children	All ages	All ages	All ages
Biomarkers				
IL-10	↑↑↑	↑↑↑	↑	↑
IFN-γ	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↔
IL-6	↑	↑	↑↑↑	↑↑↑
Ferritin	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑
CD163	↑↑↑	↑↑↑	NDA	↑

CRS cytokine release syndrome, HLH hemophagocytic lymphohistiocytosis, MAS macrophage activation syndrome, Sepsis. NDA no data available

PRONÓSTICO

En cuanto a las pruebas analíticas que sirven para establecer el pronóstico, tal como ya se ha comentado, los niveles de PCR o incluso la PCT pueden servir como sustituto de la medición de los niveles de IL-6 como predictor de empeoramiento en el CRS.

Por otro lado, los niveles de **dímero D** se han correlacionado con la gravedad de la enfermedad en COVID-19; tanto es así que un dímero D >1 µg/ml en el momento del ingreso es uno de los primeros marcadores pronósticos útiles para identificar pacientes con alta probabilidad de mortalidad ²⁶. A su vez, unos niveles de dímero D seis veces superiores a lo normal son sugerentes de daño endotelial y también han sido relacionados con una mayor mortalidad.

Por otra parte, en el CRS-COVID-19, la edad avanzada, la puntuación alta en la escala SOFA y el número de neutrófilos en sangre aumentado, pueden servir también de predictor de severidad de la enfermedad ^{15,26}.

A demás *Lee D.W. et al* ⁷ crean un sistema de gradación (**Tabla 6**) a partir del sistema de gradación del CTCAE v4.0 con el cual se puede dividir el CRS en formas leves, moderadas, graves y potencialmente mortales, independientemente del agente causal, con la finalidad de poder establecer un tratamiento u otro según dicha severidad. Puesto que en muchos pacientes se superponen los síntomas de fiebre y neutropenia con infección, lisis tumoral y otras complicaciones, es esencial saber diferenciar y atribuir los síntomas cuidadosamente a cada causa. Por supuesto, la aplicación de este sistema de gradación requiere de la medición de los valores clínicos y analíticos que confirmen el diagnóstico de CRS y no de alguna otra condición médica.

Tabla 6. Sistema de gradación del CRS. (*Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood 2014 124: 188-195 DOI:10.1182/blood-2014-05-552729*)⁷

Grade	Toxicity
Grade 1	Symptoms are not life threatening and require symptomatic treatment only, eg, fever, nausea, fatigue, headache, myalgias, malaise
Grade 2	Symptoms require and respond to moderate intervention Oxygen requirement <40% or Hypotension responsive to fluids or low dose ² of one vasopressor or Grade 2 organ toxicity
Grade 3	Symptoms require and respond to aggressive intervention Oxygen requirement ≥40% or Hypotension requiring high dose* or multiple vasopressors or Grade 3 organ toxicity or grade 4 transaminitis
Grade 4	Life-threatening symptoms Requirement for ventilator support or Grade 4 organ toxicity (excluding transaminitis)
Grade 5	Death

Grades 2-4 refer to CTCAE v4.0 grading.
*High-dose vasopressor doses shown in Table 3.

TRATAMIENTO

El tratamiento general en un paciente con CRS se fundamenta sobre 3 pilares básicos, siendo éstos:

1. Tratamiento de la causa, siempre que sea conocida.
2. Tratamiento de soporte, con el fin de estabilizar las constantes del paciente y mantener su función orgánica.
3. Tratamiento con inmunomoduladores que reduzcan la hiperinflamación.

Ante la mínima sospecha de CRS, se debe considerar la infección como posible desencadenante, y por tanto obtener cultivos e iniciar antibioterapia empírica de amplio espectro, siempre en el caso de pacientes neutropénicos ⁷.

En general, el tratamiento dirigido en enfermedades virales resulta más difícil que en infecciones bacterianas, debido a la existencia de menos agentes antivirales disponibles. Puede utilizarse inmunoglobulina intravenosa y plasma de sujetos convalecientes con el fin de intentar controlar al patógeno y reforzar la respuesta inmunológica del paciente ¹⁰.

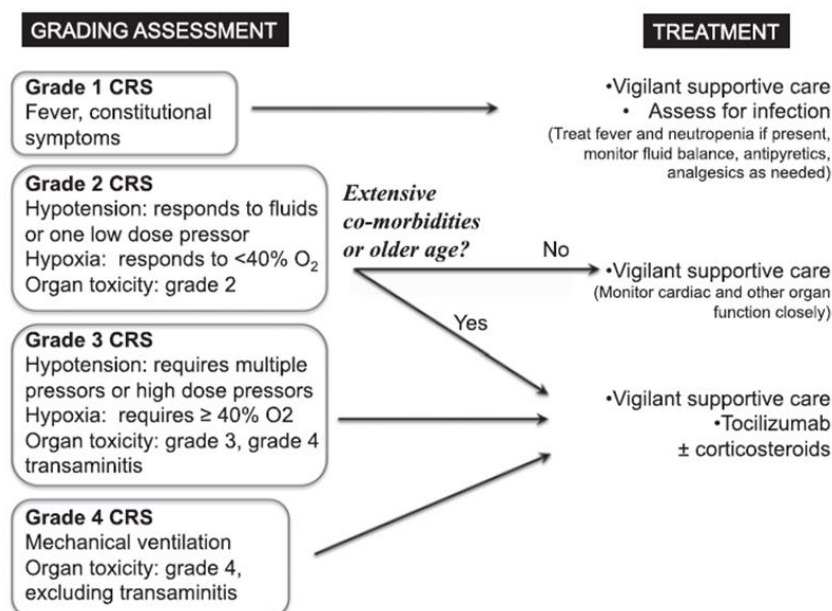
En el MAS habitualmente el causante es un agente vírico o bacteriano y por tanto se opta por el mismo manejo terapéutico, pudiendo añadir un corticoide como metilprednisolona intravenosa. A su vez, debido a que estos pacientes para su enfermedad autoinmune están tratados con inmunosupresores e inmunomoduladores, en ocasiones suele ser necesaria la retirada de los mismos con el fin de que el organismo combata la infección. No obstante, si el MAS se desarrolla sin un patógeno causante se suele retirar únicamente el tratamiento inmunosupresor manteniendo su inmunomodulador habitual.

Tratamiento de soporte

Los pacientes con CRS deben permanecer monitorizados continuamente, realizándoseles controles analíticos periódicos y seriados y asegurándoseles en todo momento el mantenimiento de sus constantes lo más próximas posible a los parámetros de normalidad, utilizando para ello oxigenoterapia desde el momento en el que se detecte descenso de la PO₂ (desde gafas nasales hasta ventilación mecánica según su severidad), fluidoterapia, fármacos vasopresores, concentrados de hematíes y/o reposición de líquidos (según los valores de hipotensión y hemoglobina), tratamiento antitérmico, antiemético y antiinflamatorio con antihistamínicos o AINEs en grados leves.

Con el fin de facilitar el manejo de estos pacientes existe un algoritmo de manejo terapéutico por grados (Tabla 7), asociado al anteriormente mencionado sistema de gradación de severidad del CRS (Tabla 6).

Tabla 7. Manejo terapéutico del CRS según sus grados de severidad. (Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood 2014 124: 188-195 doi:10.1182/blood-2014-05-552729)⁷



Según dicho algoritmo, los pacientes con un grado 1 de severidad necesitarán vigilancia y monitorización de sus constantes, así como tratamiento sintomático y específico según sus resultados analíticos (por ejemplo, fluidoterapia si precisasen, o corrección de la neutropenia si la hubiese).

Desde el grado 2 asociado a comorbilidades hasta un grado 4, en los cuales el CRS ya se considera grave, se requiere un tratamiento de soporte más agresivo, ya que a este nivel pueden desarrollar elevada toxicidad orgánica. Por ello se recomienda vigilancia intensa, sobre todo atendiendo a la función cardiaca, realizando ecocardiografías, añadiendo a su vez tratamiento con inmunomoduladores y corticoesteroides si fuese preciso.

Tratamiento fisiopatológico

La finalidad del tratamiento fisiopatológico del CRS es frenar la hiperactivación inmune y reducir la inflamación sistémica en el paciente, por tanto, consistirá principalmente en el uso de terapias inmunomoduladoras asociadas o no a corticoides.

Un parámetro útil para detectar los casos en los que está justificado el uso de estos tratamientos es la persistencia de niveles bajos de HLA-DR (un marcador de inmunosupresión) en los monocitos durante los 3 o 4 días posteriores a la instauración de sepsis severa o CRS. Sin embargo, bien es cierto que en la clínica práctica son más utilizados otros predictores de gravedad ya citados anteriormente como el aumento de la PCR, la IL-6 o el empeoramiento clínico del enfermo.

En el momento de elección del inmunomodulador se debería tener en cuenta qué citoquinas están elevadas e interviniendo en el CRS en cada paciente concreto, puesto que dicha elevación varía tanto en función del agente causal como por otros factores inherentes al propio paciente. A su vez, siempre que sea posible es mejor instaurar el tratamiento inmunomodulador en forma de monoterapia, o al menos con el empleo del menor número de fármacos posibles, ya que cada uno de ellos conlleva sus propios efectos secundarios y riesgos asociados.

No se debe olvidar nunca que cierto grado de respuesta inmune por parte del organismo es fisiológico y necesario, siendo muchas veces difícil saber distinguir el momento de instauración del tratamiento, puesto que si es demasiado temprano puede empeorar el pronóstico del paciente.

Una vez valoradas dichas consideraciones el medicamento más utilizado, con buenos resultados a largo plazo y aprobado actualmente como tratamiento inmunomodulador en el CRS es el tocilizumab, un anticuerpo monoclonal de clase IgG1-kappa dirigido contra la proteína gp-80 del receptor de IL-6, tanto en su forma soluble como asociado a membrana, utilizado habitualmente en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, AIJ o esclerodermia entre otras.

Para el tratamiento del CRS tocilizumab se administra en una dosis de 4 mg/kg en adultos y 8mg/kg en niños ⁷, con un porcentaje de respuesta en el 70% de los casos tras 1-2 dosis, y un tiempo medio de respuesta de 4 días (aunque si el paciente responde bien la fiebre y la hipotensión se corrigen a las pocas horas) pudiendo no obstante administrarse cada 6-24 horas hasta detectar mejoría ¹⁵.

Por otra parte, se ha demostrado que no afecta a la eficacia del tratamiento con CAR-T, aunque no hay constancia de que sea tan eficaz frente a las reacciones de neurotoxicidad para las cuales se prefiere utilizar actualmente otros fármacos como anakinra, el cual sí atraviesa la barrera hematoencefálica.

Es de gran importancia recordar que, tras la administración de tocilizumab los niveles de IL-6 se elevan transitoriamente debido al bloqueo de su receptor, y que lo más probable es que la clínica en el SNC no sólo no mejore a corto plazo, sino que incluso pueda empeorar transitoriamente debido a dicho bloqueo. Otros efectos secundarios a la terapia con agentes anti-IL-6 pueden ser la perforación de intestino, fallo hepático agudo y osteonecrosis mandibular. Además, en pacientes con COVID-19 se ha detectado un aumento del riesgo de infecciones secundarias y un retraso en el aclaramiento del virus.

Cabe mencionar también la existencia de un tratamiento frente a IL-6 alternativo a tocilizumab, todavía en fase de investigación, llamado siltuximab, un anticuerpo monoclonal de clase IgG1-Kappa quimérico que se une a IL-6 humana evitando que interactúe tanto con la forma soluble, como con la unida a membrana.

A su vez, si con el tratamiento con tocilizumab en monoterapia no se consigue el control del CRS, el segundo paso sería asociarlo a corticoesteroides. Para lo cual el de elección es la metilprednisolona a dosis de 1-2 mg/kg/día durante 10 días, y si el paciente presentase síntomas neurológicos asociados se opta por dexametasona 0,5 mg/kg hasta un máximo de 10 mg/dosis ⁷. Así pues se puede ver que los corticoides se utilizan en el tratamiento del CRS más bien como terapia de segunda línea, ya que si bien es cierto que existe una rápida mejoría tras la administración de corticoides a altas dosis los efectos secundarios asociados a su administración están ampliamente descritos (actualmente se están describiendo casos de necrosis de cabeza de fémur en pacientes COVID tratados con corticoides a altas dosis durante el CRS) haciendo por tanto imprescindible que la instauración de dicho tratamiento sea en el momento y en el paciente en cuya relación riesgo-beneficio esté justificado su uso. Los corticoides actúan inhibiendo la transcripción de genes y aumentan la síntesis de proteína inhibidora de NF-kB y lipocortin-1. A través de la inhibición de la señalización de NF-kB inhiben la síntesis de IL-1, IL-6, IL-2, IL-6, TNF- α , IL-17 y ciclooxygenasa 2.

A pesar de que el tratamiento con tocilizumab asociado o no a corticoides es el más extendido como tratamiento inmunomodulador del CRS, existen otros tratamiento que en determinadas ocasiones pueden dar buenos resultados, como es el caso de anakinra, un antagonista del receptor de IL-1 que de manera indirecta disminuye también los niveles de IL-6, por lo que se baraja su uso en el CRS secundario al tratamiento con CAR-

T y en los casos asociados a neurotoxicidad, ya que contrariamente a tocilizumab, sí atraviesa la barrera hematoencefálica ¹⁵. Es un tratamiento de vida media corta, lo cual también puede resultar beneficioso en ciertos casos.

Por otra parte, emapalumab es un anticuerpo monoclonar contra IFN- γ , que se usa en casos recurrentes, refractarios o progresivos de HLH primario, así como en MAS y en CRS asociado al tratamiento con CAR-T, aunque en este último caso se prefiere evitar su uso, ya que disminuye la eficacia del propio tratamiento antitumoral ^{10,15}.

Los inhibidores de JAK están actualmente en estudio, tienen una vida media corta y es un tratamiento prometedor debido a que inciden sobre vías de diversas citoquinas simultáneamente y por tanto pueden ser utilizados en el tratamiento de patologías con distinta vía de actuación. Entre ellos se encuentra ruxolitinib, que se utiliza en la terapia de neoplasias mieloproliferativas y en reumatología, y ha sido probado en el CRS asociado a HLH como reductor de la inflamación producida por el IFN- γ ¹⁵. Otro inhibidor JAK es baricitinib, utilizado en la artritis reumatoide, a dosis terapéuticas inhibe la endocitosis mediada por clatrina y la entrada del virus en la célula, bloqueando la proteinquinasa 1 asociada a AP2 (AAK1). Baricitinib se está utilizando contra el SARS-CoV-2 sobre todo en pacientes en los que los corticoides están contraindicados. Como efecto secundario cabría destacar su alto riesgo de trombosis, manifestado en algunos pacientes COVID-19.

Respecto a los tratamientos anti-TNF- α , si bien es cierto que cuando se describió por primera vez el CRS se utilizaron como tratamiento, actualmente no es aconsejado el uso de infliximab o etanercept ni en sepsis ni en CRS debido a su efecto muy limitado.

Para finalizar, deben ser mencionados ciertos tratamientos cuyo uso podría ser de utilidad en determinados casos, tales como:

- i) Ciclosporina, que en el CRS asociado a HLH primario ha demostrado cierta eficacia, aunque ha sido asociado a ciertas complicaciones como hipertensión, fallo renal y encefalopatía ²⁷.
- ii) Heparina, la cual además de poseer efecto anticoagulante, también tiene efecto anti-inflamatorio, reduciendo así los niveles de IL-6.
- iii) Análogos de la esfingosina, que han demostrado una cierta capacidad de control del CRS en algunos casos de virus influenza, suprimiendo el receptor 1 de la esfingosina-1-fosfato, con lo que suprimen el reclutamiento celular y la producción de citoquinas en las células endoteliales ²⁸.

Una vez expuesto el manejo general del CRS, cabe destacar que en ciertas patologías se prefiere modificar ligeramente el tratamiento o sustituirlo por otros fármacos más específicos, con mayor eficacia demostrada en el CRS asociado a dicha patología concreta. Este es el caso del **MAS en pacientes pediátricos**, en el cual las recomendaciones de la Asociación Española de Pediatría indican el uso de altas dosis de

corticoides intravenoso o en caso de gravedad y con mala evolución, la administración de ciclosporina en asociación con corticoides. El orden de administración es el siguiente:

2. Glucocorticoides vía parenteral: metilprednisolona en pulsos a 30 mg/kg/bolus diluido en suero glucosado (máximo de 1 gramo).
3. Ciclosporina IV, 3-5 mg/kg/día. Se asocia desde el comienzo o 24 horas después si no hay mejoría con la corticoterapia y hasta que se normalicen los parámetros biológicos.
4. Medidas de corrección de la hemostasia, electrolitos y de mantenimiento hemodinámico en una unidad de cuidados intensivos.
5. Continuación de la corticoterapia: prednisona oral 1,5-2 mg/kg/día en 4 dosis.
6. Etopósido VP-16. Su utilización en la HLH familiar induce a remisiones, pero la experiencia es limitada en el MAS. Puede reservarse para los casos de máxima gravedad si no hay respuesta al tratamiento anterior.

En lo que respecta al **MAS asociado a enfermedad de Still del adulto**, éste responde bien tanto a tocilizumab como a anakinra, aunque se debe tener en cuenta que los tratamientos antirreumáticos como el tocilizumab en pacientes con artritis reumatoide pueden aumentar el riesgo de infección.

Por otra parte, en el tratamiento del **CRS asociado a HLH y VEB** se añade rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico de clase IgG1 que se une al antígeno CD20 de los linfocitos B y que induce la muerte por apoptosis de las células B portadoras de VEB. Así pues, en un estudio²⁹ se constató que rituximab combinado con otro tratamiento contra el CRS permitía una reducción significativa de la carga viral tras un mes de uso, así como una disminución de los niveles de ferritina. Por ello, en estos casos será útil la monitorización seriada una o dos veces por semana de ferritina, marcadores inflamatorios como el receptor soluble de IL-2, y la realización de una PCR específica para VEB con el fin de constatar la existencia de respuesta a la terapia, ya que si tras el tratamiento con rituximab persisten niveles altos de PCR o se detecta una depleción de células B sugiere la no remisión de la infección²⁷.

En el caso del **CRS asociado a sarcoma de Kaposi (HHV8-MCD)**, también se puede emplear rituximab en monoterapia o asociado a etopósido o zidovudina y valganciclovir. En cuanto al uso de tocilizumab, pese a que ha demostrado tener cierto efecto en este tipo de pacientes, éste fue escaso y transitorio, probablemente debido a que la IL-6 vírica (vIL-6) se une al receptor IL-6R directamente a través de la subunidad gp130 sin necesitar la proteína que bloquea tocilizumab (esto es la subunidad gp80). Sin embargo, éste hecho no descarta su utilidad, por lo cual se baraja su uso conjunto como parte de una terapia combinada en que se incluiría también zidovudina y valganciclovir³⁰.

Para finalizar, remarcar que todos estos tratamientos inmunomoduladores deben ir siempre acompañados del correcto tratamiento de los factores desencadenantes, medidas de soporte, profilaxis antimicrobiana, monitorización y vigilancia continua desarrollados en los primeros apartados de tratamiento.

TORMENTA DE CITOQUINAS EN DISTINTAS PATOLOGÍAS

Politraumatismos

La muerte temprana de un politraumatizado se debe principalmente a una pérdida masiva de sangre y a una lesión cerebral grave. Sin embargo, entre las causas de una muerte tardía, una de ellas puede ser una reacción inmunológica exagerada ya que, debido a todas las luxaciones, roturas y contusiones producidas por el politraumatismo, se desarrolla una reacción inflamatoria local y sistémica que tiene la finalidad de estimular la reparación de los tejidos. A esta reacción hiperinflamatoria del organismo se la conoce como Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) y es mediada por diversas citoquinas activadas en cascada de igual modo que ocurre en el CRS, originando la misma sintomatología de fiebre, hipotensión, daño orgánico y alteraciones analíticas.

Entre las citoquinas secretadas se encuentran principalmente el TNF- α e IL-1 β durante los primeros 10 minutos tras el trauma, los cuales inducen la liberación más tardía de IL-8, IL-6 e IL-10. Durante las primeras horas, las citoquinas proinflamatorias se encargan por una parte de liberar leucocitos polimorfonucleares a sangre periférica, por lo que se detecta una leucocitosis temprana en el paciente aunque no exista sepsis, y por otra parte de intervenir en la coagulación, produciendo en primera instancia y a través de la trombina complejos de fibrina, de ahí que analíticamente las primeras horas exista depleción del fibrinógeno, para posteriormente utilizar la trombina en la síntesis de proteína C activada y en fenómenos de anticoagulación sistémica.

Cabe destacar el papel de la IL-6, la cual se ha correlacionado con la puntuación de gravedad del paciente, su empeoramiento y desarrollo de sepsis o de fallo multiorgánico. Es por ello que ahora es considerado el marcador pronóstico más preciso y el más utilizado. Además, la IL-6 induce la síntesis de PCR, con lo cual los niveles de ésta también se correlacionan con el cuadro, siendo máximos a las 48 horas y disminuyendo conforme exista mejoría clínica. Pudiendo afirmar por tanto que la PCR es también un buen predictor de evolución del SIRS, aunque no sirve como predictor de gravedad, sepsis, fallo multiorgánico o éxitos, ya que sus niveles no varían en dichas situaciones^{31,32}.

Existen también unas proteínas denominadas proteínas de choque térmico o *Heat Shock Proteins* (HSP) encargadas del plegamiento proteico y por tanto de proteger a las células en los procesos de daño celular. Una familia de estas proteínas muy relacionada con la inflamación es HSPA1A involucrada tanto en la respuesta inmune innata como adquirida. En el contexto de un politraumatismo, al desencadenarse el SIRS y la liberación de las citoquinas, se liberan también HSP, cuyos niveles están relacionados con la gravedad y la extensión del trauma, y es por esto que está investigándose el uso del HSPA1A como marcador pronóstico temprano de extensión de daño orgánico.

Paralelamente a esta cascada hiperinflamatoria que es el SIRS, en el politraumatizado se produce un estado de inmunosupresión denominado Síndrome de

respuesta antiinflamatoria compensadora o *Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome* (CARS) en el que se elevan mediadores antiinflamatorios como la IL-10, IL-4 o la prostaglandina E2. Esta inmunosupresión es la responsable de la mayor susceptibilidad a contraer infecciones por parte de dichos pacientes y desencadenar una sepsis. Desgraciadamente el mecanismo por el que se activa esta vía todavía se desconoce, sin embargo, está en investigación el uso de mediciones de anti-Hsp70 en las primeras horas como predictor de posible progresión del paciente hacia dicha inmunosupresión.

Síndrome de activación de los macrófagos (MAS) y enfermedades autoinmunes

En la artritis idiopática juvenil (AIJ), como ya se describe al inicio de este trabajo, se desconoce el motor final que pone en marcha el MAS. Sin embargo, sí se conocen las causas de ciertos desbalances, como la alteración de la coagulación que se ha relacionado con la toxicidad hepática por aspirina y otros antiinflamatorios, favorecida por las dosis altas requeridas y los niveles bajos de albúmina en estos pacientes.

Cierta clínica de algunas enfermedades autoinmunes puede solaparse a la observada en el MAS, lo cual puede dificultar el diagnóstico de éste. No obstante, algunas de estas alteraciones muestran ciertos matices que pueden resultar útiles para su diferenciación. Por ejemplo, en el LES activo es frecuente que se produzca fiebre y compromiso hematológico variable, estando afectadas habitualmente una o dos líneas celulares hematopoyéticas, siendo poco común el compromiso de las tres series. Teniendo esto en cuenta, la presencia de fiebre con bi- o tricitemia, más aún si son persistentes o severas, debería motivar la búsqueda de otras entidades asociadas como infecciones o MAS. En estos casos el aspirado de médula ósea y la realización de una biopsia puede contribuir a esclarecer el diagnóstico, de modo que la presencia de hemofagocitosis apuntará hacia el diagnóstico de MAS.

Así mismo, el compromiso hepático en el LES, aunque es frecuente, cuando se presenta suele explicarse por alguna otra causa, bien sea infecciosa, tóxica-medicamentosa, isquémica o exacerbación autoinmune entre otras. Cuando la causa es el propio LES activo, la elevación de las enzimas hepáticas es leve y se correlaciona con la actividad de la enfermedad, pero si las enzimas hepáticas están gravemente alteradas, coexistiendo con hepatomegalia, ictericia y síntomas floridos suele deberse a infecciones, y es entonces cuando debe descartarse que el paciente esté desarrollando un MAS.

Inmunoterapia con CAR-T

El CRS ha sido el efecto adverso más extensamente descrito en el tratamiento con terapia CAR-T. No se ha detectado relación entre la mejor o peor respuesta al tratamiento y la instauración de CRS, no obstante, sí se ha observado que la incidencia y severidad del CRS es mayor cuanto mayor sea la carga tumoral^{4,7,33}. Es por ello que los

síntomas más graves aparecen tras la administración de la primera dosis de tratamiento, y no tienen por qué repetirse en la infusión de dosis posteriores.

La fiebre es el síntoma principal del CRS en los pacientes que están recibiendo tratamiento con CAR-T. Si existe fiebre al poco tiempo de recibir el tratamiento se deberá sospechar de inmediato un posible CRS, ya que suele preceder entre 1 y 3 días al resto de síntomas ⁴. También como predictor de severidad puede utilizarse la PCR, aunque por sí sola no es suficientemente fiable. A falta de unos indicadores de existencia o severidad mejores que la fiebre y la PCR, a los pacientes en tratamiento con CAR-T se les debe realizar seguimiento exhaustivo, y ser ingresados ante cualquier síntoma de alarma o sospecha de CRS.

Por otra parte, diversos estudios realizados en pacientes tratados con CAR-T-CD19 muestran la existencia de una relación entre la activación de las células endoteliales que inducen la liberación de grandes cantidades de IL-6 en el CRS, como ya se ha comentado anteriormente, y el desarrollo de neurotoxicidad en el contexto de un CRS asociado a la terapia CAR-T. En este sentido, un marcador de CRS severo asociado al tratamiento con CAR-T puede ser la detección de la activación de células endoteliales, a través de la medición de niveles de angiotensina 2 y el factor de *von Willebrand*, los cuales suelen estar elevados en el suero de pacientes que desarrollan CRS ¹³.

En un estudio con ratones a los cuales se les infundió tratamiento con células CAR-T humanas ³³ se observa que al producirse CRS y activarse los macrófagos, éstos expresan la encima sintasa inducible de óxido nítrico, del inglés *inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS), cuya producción aberrante de óxido nítrico causa vasodilatación e hipotensión, requiriendo por ello tratamiento vasopresor. Con la finalidad de evitar esta activación se trató a los ratones con inhibidores de iNOS (L-NIL o 1400W) con buenos resultados frente al CRS grave. Así mismo se probó el uso de inhibidores de IL-1, ya que esta citoquina produce también iNOS tanto a nivel de la microglía como de forma sistémica. Así, además del uso de anakinra como inhibidor de IL-1, dió resultados muy satisfactorios el uso del receptor antagonista (IL-1RN/IL-1RA) al crear una célula CAR-T unida a este receptor que demostró tanto tratar la enfermedad como prevenir enormemente la mortalidad asociada a CRS, sin comprometer la eficacia antitumoral del tratamiento y añadiendo el aliciente de que al ser capaz de traspasar la barrera hematoencefálica, con esa nueva modificación en las células CAR-T se puede ya no sólo proteger del CRS grave o reducir su mortalidad asociada, sino también reducir la neurotoxicidad que suele conllevar el tratamiento con CAR-T. Es decir, si extrapolásemos este estudio a los humanos, infundiendo al paciente un único medicamento se estaría tanto tratando su tumor, como previniendo su mayor complicación.

El tratamiento con células CAR-T activa a las células de la línea mieloide y por tanto a los macrófagos, no obstante, se ha demostrado que dicha activación se hace a través de diversas vías, de modo que los resultados de este estudio sugieren que la incidencia y severidad del CRS dependerá en parte de la cantidad de infiltración mieloide que haya en la zona tumoral a tratar. Es por ello que los ensayos con moduladores de la activación

macrofágica como son el CD40L, los inhibidores de iNOS o anakinra, pueden ser un camino para futuras intervenciones terapéuticas en el CRS asociado a terapia con CAR-T.

CRS en el COVID-19 (CRS-COVID-19)

Generalidades acerca del CRS-COVID-19

En diciembre de 2019 es descubierto en la ciudad de Wuhan (China) un nuevo beta-coronavirus, inicialmente llamado 2019-nCoV (actualmente SARS-CoV-2), catalogado dentro del subgénero sarbecovirus, subfamilia *Orthocoronaviridae*. COVID-19 es el nombre que recibe la enfermedad producida por dicho virus SARS-CoV-2.

Debido por tanto a que el causante es un virus, el sistema inmune reacciona del mismo modo que en otras patologías originadas por dichos patógenos. Es decir, el virus es detectado inicialmente por las células del sistema inmune innato, entre ellas por células dendríticas que actuarán como células presentadora de antígenos, propiciando la activación de los linfocitos T, los cuales sintetizarán citoquinas proinflamatorias que promoverán la migración al pulmón y posterior activación de neutrófilos, monocitos y LTC que en última instancia destruirán las células infectadas eliminado de esta manera al virus y con ello resolviendo la infección. Sin embargo, en algunas ocasiones, la activación del sistema inmune en la infección por SARS-CoV-2 resulta excesiva dando lugar a una destrucción de los neumocitos y el endotelio vascular, produciendo el daño alveolar difuso observado en los pacientes COVID-19 con enfermedad pulmonar severa en los que aparece una consolidación pulmonar, edema, hemorragias focales e hipoxia traducido en la tomografía computerizada (TC) en un patrón con opacidades en vidrio esmerilado y consolidación o sombra estriada junto con lesiones difusas en ambos pulmones en algunos de los casos.

Al igual que en el resto de CRS descritas en este trabajo, el CRS-COVID-19 muestra elevación de diversas citoquinas proinflamatorias, sobre todo IL-6, IL-1 β , IFN- α , IFN- γ , TNF- α y CXCL10, junto con aumento de citoquinas antiinflamatorias como la IL10.

El papel de la IL-6 en esta patología es importante, ya que es la responsable de la necrosis y depleción linfocitaria de los LTC, y sus niveles se correlacionan muy bien con la severidad del cuadro, siendo por tanto un buen factor pronóstico en el control tanto de los pacientes con COVID-19 como los pacientes con CRS-COVID-19 como se relata extensamente más adelante.

Haciendo hincapié específicamente en el CRS asociado a COVID-19 se debe tener en cuenta que las citoquinas van a aumentar de forma variable según avance el síndrome, siendo los diversos tipos de IFNs las primeras moléculas en aumentar, seguidas inmediatamente por TNF- α , IL-6, IL-1 β y iNOS, las cuales intervienen en la génesis del daño pulmonar y la apoptosis de los LTC, dificultando de este modo el aclaramiento del virus.

La importancia del CRS en los pacientes con COVID-19 radica en que puede conducir a SDRA o fallo multiorgánico extrapulmonar y por tanto es un factor importante de empeoramiento o incluso de muerte del paciente, ya que el SDRA es la causa más común de muerte actualmente en pacientes con COVID-19³⁴.

Diagnóstico del CRS en el COVID-19

En cuanto al diagnóstico de CRS asociado a esta nueva enfermedad *Caricchio R. et al.*³⁵ concluyeron que los criterios diagnósticos para MAS no son válidos a la hora de detectar el CRS en COVID-19, ya que la mayoría de estos pacientes no cumplían dichos criterios. Por ello, propusieron unos nuevos criterios para el diagnóstico de CRS-COVID-19 a partir del análisis de 513 pacientes durante los 7 primeros días de ingreso en su hospital, fundamentalmente con la finalidad de identificar cuándo estaría indicado instaurar un tratamiento bloqueante de dicha hiperrespuesta inmune (**Tabla 8**).

Tabla 8. Criterios predictivos para el CRS-COVID-19. (*Caricchio R, Gallucci M, Dass C, Dass C, Zhang X, Gallucci S, et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. Ann Rheum Dis (Sept 2020); 0:1-8 DOI:10.1136/annrheumdis-2020-218323*)³⁵

Entry criteria (must be all met)	Cut-off values
+Signs/symptoms of COVID-19	
±RT-PCR positive for COVID-19	
+GGO by HRCT (or chest X-ray)	
Ferritin	>250 ng/mL
C reactive protein	>4.6 mg/dL
AND (one variable from each cluster)	
Cluster I	
Albumin	<2.8 g/dL
Lymphocytes (%)	<10.2
Neutrophil Abs	>11.4 K/mm ³
Cluster II	
ALT	>60 U/L
AST	>87 U/L
D-dimers	>4,930 ng/mL
LDH	>416 U/L
Troponin I	>1.09 ng/mL
Cluster III	
Anion gap	<6.8 mmol/L
Chloride	>106 mmol/L
Potassium	>4.9 mmol/L
BUN:creatinine ratio	>29 ratio

Criteria are met when patients fulfil all the entry criteria and at least one criterion per each cluster. Cut-off values were calculated using a genetic algorithm.
Abs, absolute numbers; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BUN, blood urea nitrogen; GGO, ground-glass opacity; HTCT, high-resolution CT; LDH, lactate dehydrogenase; RT-PCR, reverse transcriptase PCR.

Los criterios propuestos en este trabajo reunían no sólo aquellos concernientes al estado respiratorio, sino que también incluían marcadores de inflamación y daño tisular, los cuales han demostrado recientemente estar asociados con una elevada mortalidad en COVID-19. No se incluyó en los criterios la ferritina, aunque sí ha demostrado ser un importante indicador en el CRS, ni los niveles de PCR por no ser relevantes como predictores de una inflamación sistémica en curso.

A diferencia del HLH, la mayoría de los pacientes con CRS-COVID-19 no muestran esplenomegalia, ni citopenias que afecten al menos a dos líneas celulares ni a sangre periférica. Por el contrario, tienen cifras absolutas de monocitos normales y un aumento de neutrófilos, además de niveles normales o aumentados de fibrinógeno, triglicéridos normales y niveles elevados de ferritina en el suero de todos los pacientes. Además, otros estudios muestran niveles de receptor de IL-2 (sIL-2R) por debajo de los criterios del HLH. Es por todos estos hallazgos por lo que la mayoría de los pacientes de *Caricchio R. et al.*³⁵ no llegaban a cumplir más de 2 criterios del HLH y sólo 7 pacientes de los 513 cumplieron los criterios de MAS 2016. Criterios todos ellos suficientes para desarrollar un sistema de clasificación para el diagnóstico independiente para CRS-COVID-19, de modo que este nuevo algoritmo diagnóstico predice según los autores no sólo el desarrollo de CRS, sino también la progresión a gravedad/severidad de la enfermedad.

En el momento de decidir si un paciente con COVID-19 presenta o no un CRS-COVID-19 es de gran utilidad el conocimiento de que los niveles de IL-6, ya que en CRS asociado se encuentran en torno a los 96 pg/ml, mientras que rondan solamente los 35 pg/ml en COVID-19, según observaron diversos estudios^{38,39}. También ayuda constatar que los monocitos y neutrófilos estarán elevados si se trata de CRS.

Pronóstico del CRS en el COVID-19

Durante la creación de su algoritmo diagnóstico, *Caricchio R. et al.*³⁵ hallaron ciertos marcadores de daño tisular significativamente altos en los pacientes con CRS-COVID-19 en comparación con los pacientes con COVID sin CRS, entre los cuales se encuentran:

1. Las enzimas hepáticas elevadas a niveles el doble de sus valores normales, sugerentes de daño hepático.
2. El dímero D con niveles más de 6 veces superiores, lo cual demuestra daño endotelial y que a su vez se ha correlacionado con mayor mortalidad.
3. Los niveles aumentados de LDH, que son señal de muerte celular.
4. Niveles moderados de troponina 1, los cuales sugieren daño cardiovascular.

Además, se observan niveles elevados de electrolitos en sangre como cloruro y potasio, parámetros que han resultado ser predictivos de COVID-19, o de nitrógeno ureico con una elevación que sugiere un desbalance prerrenal y un consiguiente daño renal, mientras que otros como el sodio se mantienen en rangos normales.

A su vez, puesto que un criterio de CRS-COVID-19 es la linfopenia, no es de extrañar observar la existencia de niveles bajos de linfocitos T CD4 y CD8 en un primer momento en los casos severos, para volver a la normalidad una vez resuelto el cuadro. Esta depleción linfocitaria es debida a la hiperactivación del sistema inmune, ya que los linfocitos T serían los encargados de regular las células proinflamatorias productoras de citoquinas, como son los neutrófilos y monocitos, pero al encontrarse en bajas concentraciones no son capaces de hacerlo y continúa activa la inflamación.

Todas estas diferencias analíticas sugieren que el CRS descrito en el COVID-19 es diferente al observado en el MAS o en el HLH, y por tanto apoyan la teoría de que podría estar producido por la activación de una vía inflamatoria distinta.

No obstante, cabe recalcar que el estudio de *Caricchio R. et al.*³⁵ se realizó con pacientes de un mismo hospital y una única etnia/raza, tratados en su mayoría con corticoides como parte del tratamiento temprano del CRS en dicho hospital, y estudiados en unas circunstancias en las que el CRS-COVID-19 no se encontraba todavía bien definido por ser un síndrome demasiado novedoso; por lo que posiblemente estos criterios tampoco puedan adaptarse a todos los pacientes COVID-19, siendo necesarios estudios más amplios que impliquen a un mayor número de centros para obtener una muestra más amplia y diversa de pacientes.

Tratamiento del CRS en el COVID-19

El tratamiento administrado actualmente en los pacientes COVID-19 que presentan compromiso respiratorio y desarrollan CRS se basa en el uso de anti-inflamatorios, fundamentalmente dexametasona. Las dosis que se manejan actualmente en el tratamiento con tocilizumab son de unos 4-8 mg/kg de peso en la primera dosis (en una dilución de 4mg/ml de suero salino al 0.9%) infundido durante más de una hora, y si ésta no fuese suficiente, una dosis adicional pasadas las 12 horas, hasta un máximo de 2 dosis ³⁴. Dicho tratamiento permite un rápido control sintomático y el descenso de la PCR. Si el paciente no mejora su compromiso respiratorio y/o empeoran los parámetros inflamatorios, se le administra de nuevo tocilizumab. En pacientes en los que no se les puede administrar tocilizumab, existe la alternativa del uso de un antagonista de la IL-1, anakinra, utilizado también como tratamiento en diversos CRS.

Con respecto a la administración de glucocorticoides, su uso inicialmente fue controvertido, ya que, aunque reducen rápidamente la fiebre, la infiltración pulmonar y mejoran la oxigenación, se ha demostrado que administrarlos a pacientes que no están en la UCI puede agravar su enfermedad ^{9,36,37}, por eso es muy importante decidir el momento en el que se les infunde el tratamiento antiinflamatorio que frene el CRS, ya que administrándolo:

- a) Demasiado temprano, se podría estar inhibiendo la respuesta inmune fisiológica necesaria para eliminar el virus, reduciendo la velocidad de aclaramiento o generar al paciente una inmunodeficiencia que no presentaba, exponiéndole así a un mayor riesgo de sobreinfección.
- b) En el momento oportuno, pueden ayudar a disminuir la inflamación generada y así prevenir el SDRA y proteger la función de los órganos del paciente, por ello a pacientes con deterioro progresivo de la oxigenación y respuesta inflamatoria excesiva actualmente se les administran corticoides durante 3 a 5 días, a dosis no mayores de 1-2 mg/kg/día.

Es por ello que su uso está restringido a pacientes que claramente puedan beneficiarse de sus efectos, como son aquellos sometidos a ventilación mecánica por desarrollar neumonía, bien sea en calidad de neumonía moderada-grave (a la que se aplicará dexametasona IV 6 mg/24h durante 10 días) o de enfermedad crítica, (en la que se administra una pauta progresiva de dexametasona durante 15 días con 20 mg/24h los días 1 al 5, tras lo cual se dan 10 mg/24h hasta el décimo día, posteriormente 5 mg/24h hasta completar los 15 días).

Actualmente en el Hospital Clínico Universitario de Zaragoza, se trata con dexametasona a pacientes COVID-19 con compromiso respiratorio, y las dosis varían según la gravedad de éste entre 6 y 20 mg, siendo dosis suficientes para frenar habitualmente la cascada de activación excesiva de citoquinas sin verse comprometido el aclaramiento del virus ⁴⁰.

Por otra parte, en el tratamiento de CRS-COVID-19 se han utilizado diversas alternativas de fármacos en pos de hallar el mejor y más rápido control sintomático. Entre aquellos probados y posteriormente desechados se encuentran los inhibidores del PD-1 como el nivolumab (anticuerpo anti-PD-1) o BMS-936559 (anticuerpo anti-PD-L1) con los que se obtienen buenos resultados en el tratamiento del CRS-CAR-T, pero no ha resultado efectivo para frenar el CRS.

Durante un breve periodo se utilizó la hidroxicloroquina, un antipalúdico inhibidor de la producción de TNF e IL6. Sin embargo, desafortunadamente se concluyó que no presentaba efectos beneficiosos en los enfermos.

Otra opción fue la adsorción extracorpórea de citoquinas, dicho método consta de una membrana de oxigenación extracorpórea la cual se encarga de filtrar directamente las sustancias junto con un dispositivo de hemoadsorción llamado Cytosorb®. Este dispositivo captura y reduce los mediadores inflamatorios reduciendo los valores de IL6 y procalcitonina y resulta relativamente efectivo. Sin embargo, al adsorber diversos tipos de citoquinas elimina también aquellas que están en rango de normalidad o bajas, generando niveles insuficientes de éstas, lo cual puede resultar contraproducente en la lucha del paciente contra la infección.

Algunos autores han sugerido el uso de tofacitinib, una molécula cargada con JAK1 y JAK3 como terapia en COVID-19 complicado con colitis ulcerosa, pero por ahora no hay suficientes datos o información relevante acerca de este tratamiento.

Se han barajado a su vez técnicas que aumenten la IL-10, con la finalidad de disminuir los niveles de IL-6. Si bien una elevación excesiva de IL-10 también produciría una disminución de las células inmunes y retraso en la aclaración del virus, una combinación de IL-10 con un inhibidor de IL6 puede ser un tratamiento futuro adecuado a estudiar.

Diversos tratamientos como el IFN- γ , anticuerpos anti-TNF, inhibidores de IFN- α/β , ulinastatin, antagonistas del receptor 1 de la esfingosina, antagonistas de la familia de la

IL-1 e inhibidores del reclutamiento de macrófagos, se han ensayado en pacientes con CRS-COVID-19 pero actualmente no se usa ninguno de ellos en la práctica clínica habitual como tratamiento del CRS en COVID-19.

DISCUSIÓN

Tras realizar una revisión sistemática de la bibliografía existente se concluye que el CRS es una condición patológica consecuencia de una activación excesiva del sistema inmune, durante la cual una producción desmesurada de citoquinas inflamatorias genera síntomas sistémicos como fiebre, cefalea, náuseas o diarrea, junto a daño orgánico específico, pudiendo conducir a la muerte del individuo.

Las causas de este síndrome son tan diversas como sus nomenclaturas, ya que puede ser desencadenado tanto por patógenos externos como por fármacos o enfermedades autoinmunitarias, en cuyo caso concreto recibe el nombre de MAS. Por ello, en la literatura científica se diferencia entre MAS, CRS general, y CRS asociado a HLH bien sea primario, en niños; o secundario, en adultos.

Sin embargo, es curioso que el desencadenante último, es decir, la proteína patógena encargada de convertirse en el antígeno capaz de activar a los linfocitos T del individuo, en la mayoría de los casos es todavía desconocida. E igual ocurre con las enfermedades autoinmunes o los tratamientos, ya que no se conoce todavía el porqué de que se desarrolle el CRS solamente en ciertos pacientes.

En el diagnóstico de un enfermo de CRS es condición *sine qua non* la existencia de niveles elevados de citoquinas en sangre junto con clínica compatible con inflamación sistémica aguda y disfunción orgánica. La Ilustración 1 muestra cómo las citoquinas mayormente implicadas en el CRS (IL-6, IL-1, IL-18, TNF e IFN- γ) son las responsables de los síntomas inflamatorios como fiebre, hipotensión, trombosis, anemia, edema de pulmón, miocardiopatía, etc. Por tanto, el control seriado de los niveles de dichas citoquinas puede ayudar a determinar si el tratamiento del CRS está surtiendo efecto, ya que una mejoría clínica debería ser compatible con un descenso en sus niveles.

Cabría destacar que la IL-6, citoquina muy utilizada tanto en la detección de la infección como en el seguimiento del paciente, solamente será útil hasta la infusión de tratamiento con tocilizumab, ya que, debido a la acción del propio fármaco, la buena respuesta no se reflejará en un descenso de los niveles de IL-6. Es por ello que a partir de la instauración de dicho tratamiento se prefiere utilizar los niveles de PCR para controlar la progresión del cuadro. Sin embargo, ni una ni otra sirven al facultativo para discernir si se encuentra ante una simple inflamación, una infección común, un CRS o una sepsis; disyuntiva que por otra parte es crucial, ya que sería perjudicial para el paciente tratar una sepsis como si fuera un CRS. Para solventar dicho problema se ha propuesto recientemente el uso de otros marcadores como la PCT, así como unos criterios (Tabla 5) que diferencian entre CRS, sepsis, HLH y MAS.

Existe también una escala de gravedad que cataloga a los pacientes con CRS en 5 grados según la severidad de sus síntomas (Tabla 6) y conforme a esos grados se basa la

instauración de su tratamiento de soporte, de más a menos invasivo (Tabla 7). Tratamiento el cual deberá ir asociado en todo momento a una sospecha de infección como etiología más probable, y, por tanto, a cultivo de secreciones y antibioterapia.

Solamente en los casos en los que el CRS progrese a grado 3 o superiores, o el paciente asocie comorbilidades o edad avanzada recibirá tratamiento inmunomodulador. Sea para ello el tocilizumab asociado o no a corticoides el medicamento usualmente elegido.

Si bien es cierto que existen otros inmunomoduladores y variantes específicas en el tratamiento del CRS asociado a enfermedad de Still, a HLH, VEB o sarcoma de Kaposi, entre otros; la pauta de elección general es tocilizumab 4 mg/kg en adultos y 8mg/kg en niños, administrándose de nuevo cada 6-24h hasta encontrar mejoría. Cabría destacar de este tratamiento la ventaja de no interferir en el tratamiento con CAR-T (lo que sí ocurre con emapalumab), y la desventaja de empeorar la clínica neurológica los primeros días tras su infusión, así como de aumentar el riesgo en pacientes COVID-19 de sobreinfección; también se ha detectado que disminuye el tiempo de aclaramiento del virus.

En el caso concreto de un politraumatismo, se genera en el organismo del paciente un SIRS, casi indistinguible del CRS tanto clínica como analíticamente, ya que las citoquinas son también las responsables, en especial la IL-6, la cual sirve también como valor predictor y de seguimiento. Al mismo tiempo, en estos pacientes suele generarse un fenómeno antiinflamatorio mediado por otras citoquinas, llamado CARS, que facilita el desarrollo de una sepsis, pero cuyo mecanismo de producción está aún en estudio.

Si se habla de CRS en enfermedades autoinmunes, o MAS, hay que tener en cuenta que a veces la clínica es similar con o sin MAS, y son las ligeras variaciones las que deberán poner en sobre aviso al profesional, (como la pancitopenia o las alteraciones hepáticas en el caso del LES) siendo muy útil para confirmarlo el aspirado de MO y la biopsia.

Es extensamente conocido que la complicación más común del tratamiento con CAR-T es el CRS, cuya instauración es más probable cuanto mayor sea la carga tumoral, y debe sospecharse e ingresar al paciente rápidamente si tras la instauración del tratamiento desarrolla fiebre.

En el contexto actual merece una especial mención el CRS desarrollado en pacientes COVID-19, relativamente similar en clínica y analítica al resto de CRS, pero en el cual se ha creado una clasificación propia de detección por no ajustarse bien a los criterios de las preexistentes, y en el que la IL-6 tiene un papel crucial tanto para detección o estadificación de gravedad como en el seguimiento del tratamiento, para el cual tras haber utilizado diversos fármacos, se estableció un patrón similar al del CRS general: una dosis de tocilizumab de 4-8mg/kg y otra dosis si precisa a las 12h, asociando corticoides solamente a ser posible a pacientes graves y a dosis no mayores de 1-2mg/kg/día, ya que si no puede retrasar la aclaración del virus o empeorar el cuadro.

CONCLUSIONES

- No existe una definición ni nomenclatura unificada para esta patología, denominándose habitualmente MAS cuando se desarrolla en el contexto de una enfermedad autoinmune.
- La causa última de la generación del CRS en determinados pacientes todavía se desconoce, si bien es cierto que se postula la implicación de ciertos factores genéticos aún por descubrir, siendo necesarios más estudios al respecto.
- Se debe sospechar un CRS ante la aparición de clínica compatible con inflamación sistémica (fiebre, artralgias, vómitos, diarrea, cefalea, rash cutáneo, etc) y/o fallo orgánico; ante lo cual es muy importante diferenciar si se trata de una infección aislada, un CRS o una sepsis.
- Para la monitorización de la evolución del cuadro es muy útil la determinación seriada de IL-6 hasta el momento del tratamiento con bloqueantes de IL-6, siendo desde entonces necesario el control de los niveles de PCR, PCT o, aunque menos utilizado, del receptor sIL2R. El hallazgo de ferritina elevada también puede ayudar al diagnóstico de CRS, aunque no en su monitorización.
- Los inmunomoduladores están indicados cuando en el paciente aparezca hipoxia que requiera más del 40% de O₂ asociado a comorbilidades, o presente toxicidad orgánica grave.
- Algunas enfermedades autoinmunes comparten síntomas *per se* con el CRS, por lo que se deberá atender a pequeñas variaciones diferenciales, como pancitopenia o alteraciones hepáticas, que no están presentes en el LES, pero sí en CRS-LES, para cuya confirmación diagnóstica se realizará un aspirado de MO y una biopsia.

BIBLIOGRAFÍA

1. La Rosée P, Horne A, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Berliner N, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*.2019;133(23):2465–2477. DOI:10.1182/blood.2018894618.
2. Ramanan AV, Schneider R. Macrophage activation syndrome—what’s in a name! *J Rheumatol*. 2003;30(12):2513–6. PMID: 14719185
3. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*.2017;377(26):2531–44. doi: 10.1056/NEJMoa1707447.
4. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlöber HA, Schlaak Max, et al. Cytokine release syndrome. *J ImmunoTher Cancer*.2018;6:56 DOI:10.1186/s40425-018-0343-9
5. Marsh RA, Vaughn G, Kim MO, Li D, Jodele S, Joshi S, et al. Reduced-intensity conditioning significantly improves survival of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*.2010;116(26):5824–31. DOI:10.1182/blood-2010-04-282392
6. Xu XJ, Wang HS, Ju XL, Xiao PF, Xiao Y, Xue HM, et al. Clinical presentation and outcome of pediatric patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis in China: A retrospective multicenter study. *Pediatr Blood Cancer*.2017;64(4):e26264. DOI: 10.1002/pbc.26264
7. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014;124(2): 188-195 DOI:10.1182/blood-2014-05-552729
8. Perez N, Virelizier J-L, Arenzana-Seisdedos F, Fischer A, Griscelli C. Impaired natural killer activity in lymphohistiocytosis syndrome. *J Pediatr*.1984;104(4): 569-573. DOI: 10.1016/s0022-3476(84)80549-1.
9. Mantovani A, Cassatella M., Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*.2011; 11:519-531. DOI:10.1038/nri3024
10. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med* 2020;383:2255-73.DOI:10.1056/NEJMra2026131
11. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting interleukin-6 signaling in clinic. *Immunity*.2019;50(4):1007-1023. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.026.
12. Gust J, Hay KA, Hanafi L-A, Li D, Myerson D, Gonzalez-Cuyar LF, et al. Endothelial activation and blood-brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T cells. *Cancer Discov*. 2017;7(12):1404–19 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0698.
13. Hay KA, Hanafi L-A, Li D, Gust J, Liles WC, Wurfel MM, et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T cell therapy.*Blood*.2017;130(21):2295-2306. DOI:10.1182/blood-2017-06-793141
14. Zoller EE, Lykens JE, Terrell CE, Aliberti J, Filipovich AH, Henson PM et al. Hemophagocytosis causes a consumptive anemia of inflammation. *J Exp Med*.2011; 208(6): 1203-1214. DOI: 10.1084/jem.20102538.

15. England JT, Abdulla A, Biggs CM, Lee AYY, Hay KA, Hoiland RL, et al. Weathering the COVID-19 storm: Lessons from hematologic cytokine syndromes. Elsevier Connect: Blood.2020;45 DOI: 10.1016/j.blre.2020.100707
16. Henter J-I, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Semin Oncol 1991;18(1):29–33. PMID: 1992521.
17. Davì S, Consolaro A, Guseinova D, Pistorio A, Ruperto N, Martini A, et al. An international consensus survey of diagnostic criteria for macrophage activation síndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2011;38(4):764–8. DOI: 10.3899/jrheum.100996.
18. Henter J-I, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S. HLH-2004:Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis.Blood Cancer.2007;48(2):124-131 DOI:10.1002/psc.21039
19. Ravelli A, Minoia F, Davì S, Horne AC, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European League against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric rheumatology international trials organisation collaborative initiative. Arthritis Rheumatol.2016;68(3):566-76. DOI: 10.1002/art.39332
20. Schultz DR, Arnold PI. Properties of four acute phase proteins: C-reactive protein, serum amyloid A protein, alpha 1-acid glycoprotein, and fibrinogen.Semin Arthritis Rheum.1990;20(3):129-147.DOI:10.1016/0049-0172(90)90055-k.
21. Arkader R, Troster EJ, Lopes MR, Júnior RR, Carcillo JA, Leone C, et al. Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome. Arch Dis Child. 2006;91(2):117-120. DOI:10.1136/adc.2005.077446
22. Hay KA, Hanafi L-A, Li D, Gust J, Liles WC, Wurfel MM, et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor–modified T-cell therapy. Blood 2017;130(21):2295–306 DOI:10.1182/blood-2017-06-793141
23. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ. 2020;368:m1295.DOI:10.1136/bmj.m1295
24. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate coronavirus disease 2019. J Clin Invest 2020;130(5):2620-2629.DOI:10.1172/JCI137244.
25. Gong J, Dong H, Xia SQ, Huang YZ, Wang D, Zhao Y, et al. Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19 pneumonia. MedRxiv.2020.DOI:10.1101/2020.02.25.20025643.
26. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet.2020;395(10229):1011–88, e54-e61.DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
27. Marsh RA. Epstein–Barr Virus and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis.Front. Immunol.2018; 8:1-1902. DOI:10.3389/fimmu.2017.01902

28. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. *MMBR*.2012;76(1):16-32 DOI:10.1128/MMBR.05015-11
29. Chellapandian D, Das R, Zelle K, Wiener SJ, Zhao H, Teachey DT, et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens. *Br J Haematol*.2013;162(3):376–382. DOI:10.1111/bjh.12386
30. Ramaswami R, Lurain K, Peer CJ, Serquiña A, Wang V, Widell A, et al. Tocilizumab in patients with symptomatic Kaposi sarcoma herpesvirus-associated multicentric Castleman disease. *Blood*.2020;135(25): 2316-2319. DOI: 10.1182/blood.2019004602
31. Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, Assicot M, Bohuon C, Samii K. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med*. 1998;24:185–188. DOI: 10.1007/s001340050543.
32. van Griensven M. Cytokines as biomarkers in polytraumatized patients. *Unfallchirurg*.2014;117(8):699–702. DOI: 10.1007/s00113-013-2543-6.
33. Giavridis T, van der Stegen SJC, Eyquem J, Hamieh M, Piersigilli, Sadelain M. CAR T cell–induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. *Nat med*.2018;24:731-738.DOI:10.1038/s41591-018-0041-7
34. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the “Cytokine Storm” in COVID-19. Elsevier. *J Infect*.2020;80(6):607-613.DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037
35. Caricchio R, Gallucci M, Dass C, Zhang X, Gallucci S, Fleece D, et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. *Ann Rheum Dis*.2020;80(1):88-95 DOI:10.1136/annrheumdis-2020-218323
36. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*.2020;81(1):e13–20.DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.062
37. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*.2020;395:473–475.DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2
38. Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TBR, Silva J, Sundaram M, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*.2020;584:463–469.DOI:10.1038/s41586-020-2588-y
39. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*.2020.369(6504):718–724.DOI: 10.1126/science.abc6027
40. Amores B, Arenere M, Cabrerizo JL, Ferreras JM, Galindo M, Gracia B, et al. Manejo clínico de pacientes COVID en el Hospital Clínico Universitario de Zaragoza. *HCU Zaragoza*.2021;6:1-34
41. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi, Turtle JC, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(4): 625-38. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758. Epub 2018 Dec 25.