



Tormenta de citoquinas, sepsis y linfohistiocitosis hemofagocítica

Cytokine Storm, sepsis and hemophagocytic lymphohistiocytosis

Rodolfo Izaguirre Rodríguez ^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-0387-0197>

Nayade Pereira Roche ² <https://orcid.org/0000-0002-3801-5609>

¹Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

²Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rizar@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: la linfohistiocitosis hemofagocítica es un síndrome clínico-patológico que se manifiesta por fiebre, adenopatías, organomegalia, pancitopenia e infiltración histiocítica de la médula ósea. Se describen dos fenotipos: uno primario o familiar, genético, asociado a inmunodeficiencias primarias que incluye trastornos pigmentarios o pseudoalbinismo relacionadas con enfermedades linfoproliferativas asociadas al cromosoma X; y el otro secundario o adquirido en el cual han sido identificados uno o más desencadenantes como infecciones, enfermedades autoinmunes o autoinflamatorias (denominada síndrome de activación macrofágica) y tumores (especialmente linfoma de células T).

Objetivo: profundizar en los conocimientos relacionados con la linfohistiocitosis hemofagocítica.

Desarrollo: varios factores son capaces de desencadenar esta reacción. Entre ellos se encuentran: las infecciones, los trastornos autoinmunes y autoinflamatorios, las neoplasias hematológicas y los

relacionados con intervenciones médicas (trasplantes, administración de anticuerpos monoclonales y terapias adoptivas con células T). Como consecuencia de estos, se produce una reacción descontrolada (fenómeno de hiperinflamación) o exceso inflamatorio, con activación temprana de la respuesta anti y pro-inflamatoria. Este estado de hiperinflamación se asocia con un incremento de la expresión de moléculas de adhesión de fagocitos sanguíneos y células endoteliales, lo cual causa acumulación de monocitos y neutrófilos en los órganos, evento que es mediado por citoquinas.

Conclusiones: la hiperinflamación desencadenada por las células del sistema inmune, con liberación de sustancias en el sitio de inflamación que se extienden a todo el cuerpo, es la causa subyacente del compromiso a la salud y del incremento de la mortalidad en los pacientes con linfohistiocitosis hemofagocítica.

Palabras clave: linfohistiocitosis hemofagocítica; diagnóstico; tratamiento.

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>

revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons





2023; 15: e817

ABSTRACT

Introduction: hemophagocytic lymphohistiocytosis is a clinical-pathological syndrome manifested by fever, lymphadenopathy, organomegaly, pancytopenia and histiocytic infiltration of the bone marrow. Two phenotypes are described: one primary or familial, genetic, associated with primary immunodeficiencies that includes pigmentary disorders or pseudoalbinism related to X-chromosome-associated lymphoproliferative diseases; and the other secondary or acquired in which one or more triggers have been identified such as: infections, autoimmune or autoinflammatory diseases (called macrophage activation syndrome) and tumors (especially T-cell lymphoma).

Objective: deepen the knowledge related to hemophagocytic lymphohistiocytosis.

Developments: several factors are capable of triggering this reaction, among them are: infections, autoimmune and autoinflammatory disorders, hematological malignancies and those related to

medical interventions (transplants, administration of monoclonal antibodies and adoptive therapies with T cells). As a consequence of these, an uncontrolled reaction (hyperinflammation phenomenon) or inflammatory excess occurs, with early activation of the anti- and pro-inflammatory response. This state of hyperinflammation is associated with an increase in the expression of adhesion molecules of blood phagocytes and endothelial cells, which leads to the accumulation of monocytes and neutrophils in the organs; event that is mediated by cytokines.

Conclusion: hyperinflammation triggered by cells of the immune system, with the release of substances at the site of inflammation that spread throughout the body, is the underlying cause of compromised health and increased mortality in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis.

Keys Words: hemophagocytic lymphohistiocytosis; diagnosis; treatment

Recibido: 30/06/2023

Aceptado: 26/07/2023

INTRODUCCIÓN

La tormenta de citoquinas es un área de interfase entre la reumatología y la medicina general. En el contexto de los trastornos reumatológicos e infecciones, los reumatólogos tienen experiencia en el diagnóstico y tratamiento de este síndrome, denominado linfocitosis hemofagocítica secundaria o síndrome de activación macrófaga.⁽¹⁾

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>

revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons





2023; 15: e817

Diferentes condiciones médicas propician el surgimiento de la linfocitosis hemofagocítica, pero todas comparten como característica común una reacción sistémica incontrolada del sistema inmune.^(2,3,4,5) Varios factores son capaces de desencadenar esta reacción, entre ellos se encuentran: las infecciones, los trastornos autoinmunes y autoinflamatorios, las neoplasias hematológicas y los relacionados con intervenciones médicas (trasplantes, administración de anticuerpos monoclonales y terapias adoptivas con células T).⁽²⁾ Como consecuencia de estos, se produce una reacción descontrolada (fenómeno de hiperinflamación) o exceso inflamatorio,^(5,6) con activación temprana de la respuesta anti y pro-inflamatoria.⁽³⁾ El estado de hiperinflamación al que se refiere el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se asocia con un incremento de la expresión de moléculas de adhesión de fagocitos sanguíneos y células endoteliales, que llevan a la acumulación de monocitos y neutrófilos en los órganos;⁽⁷⁾ evento que es mediado por citoquinas.⁽⁸⁾

El síndrome séptico o de sepsis se definió en base a criterios clínicos en pacientes con evidencias de un proceso infeccioso. Se conceptualizó como la respuesta sistémica a la infección, o sea, un proceso deletéreo de respuesta sistémica del hospedero inducida por un patógeno microbiano.⁽⁹⁾ Este término fue propuesto por *Roger* y otros en 1989,⁽¹⁰⁾ y lo expusieron sobre las bases clínicas de hipertermia o hipotermia, taquicardia, taquipnea, evidencia de un sitio de infección y, al menos, un órgano terminal con disfunción o perfusión inadecuada, expresada en forma de trastornos mentales, hipoxemia, lactato plasmático elevado u oliguria.⁽⁹⁾

Esta definición se propuso en un intento de establecer una terminología uniforme porque se planteaba que el término sepsis era redundante⁽¹¹⁾ y estaba reconocido como síndrome, por lo que fue remplazado por sepsis severa.⁽¹⁰⁾ La carencia de una firme definición de criterios como infección, sepsis, síndrome de sepsis y shock séptico hacía difícil la evaluación de la severidad del proceso infeccioso.⁽¹⁰⁾ De ahí que los investigadores propusieron una conferencia de consenso patrocinada por el Colegio Americano de Médicos del Tórax y la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos donde acordaron proponer dos nuevos términos: el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica para describir la inflamación diseminada o respuesta clínica a la inflamación, debido a que había condiciones no infecciosas (traumas, quemaduras, pancreatitis) que podían producirla⁽¹⁰⁾ y dejar el término sepsis para pacientes con infección.

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>

revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons





2023; 15: e817

Además, el término síndrome de disfunción múltiple de órganos se propuso para indicar la severidad y la naturaleza dinámica del trastorno, del cual existen dos tipos: uno primario, que implica una respuesta inflamatoria directa, localizada en el órgano afectado (al menos al principio); y otro secundario, consecuencia de un trauma o infección en un sitio orgánico y que resulta en respuesta inflamatoria y disfunción de órganos en otro lugar.⁽¹¹⁾

También se propusieron las definiciones para los términos de bacteriemia, sepsis, sepsis severa, shock séptico y trastornos relacionados, porque se añadía otro problema: el poder predecir cuáles pacientes desarrollarían síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y síndrome de disfunción múltiple de órganos, ya que muchos de ellos con infección severa (hasta bacteriemia), nunca desarrollaban sepsis; en tanto otros, con aparentes infecciones ligeras desarrollaban respuestas sistémicas masivas.⁽¹²⁾

La sepsis y sus secuelas representan un estado progresivo de la misma enfermedad; la respuesta sistémica a la infección mediada por citoquinas derivadas de macrófagos y cuyos ligandos son los receptores de los órganos diana, constituye la parte saludable de la respuesta al insulto o proceso infeccioso; pero las evidencias sugieren que la liberación masiva de citoquinas es la vía común subyacente de la disfunción multiorgánica.⁽¹³⁾ Se plantea que el primer miembro de la familia de la tormenta de citoquinas que fue reconocido por los médicos fue la sepsis.⁽¹⁴⁾

La linfocitosis hemofagocítica es un síndrome clínico-patológico que se manifiesta por fiebre, adenopatías, organomegalia, pancitopenia e infiltración histiocítica de la médula ósea; condición a la que se le denominó reticulosis medular histiocítica.⁽⁵⁾ Se describen dos fenotipos, uno primario o familiar (fHLH), genético, asociado a inmunodeficiencias primarias que incluye trastornos pigmentarios o pseudoalbinismo (síndrome de Chediak-Higashi, de Griscelli y de Hermansky-Pudlak) relacionados con enfermedades linfoproliferativas asociadas al cromosoma X; y el otro secundario o adquirido (linfocitosis hemofagocítica secundaria) donde han sido identificados uno o más desencadenantes como infecciones, enfermedades autoinmunes o autoinflamatorias (denominado síndrome de activación macrofágica) y tumores (especialmente el linfoma de células T, HLH-T).⁽⁵⁾

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>

revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons



2023; 15: e817

El fenotipo fHLH está dividido en 4 subtipos basado en el gen afectado por la mutación (PRF1, MUNC13D, STX11, STXBP2, BIRC4, SHD21A, Rab27A, LYST1, AP3B1, SH2D1A, BIRC4) y que son causas genéticas de HLH y cuya presencia constituye uno de los criterios moleculares del diagnóstico (tabla 1).⁽¹⁵⁾

Tabla 1- Criterios diagnósticos de la Linfocitosis hemocitofágica

| | |
|---|--|
| 1 | Diagnóstico molecular consistente con HLH: mutaciones de PRF1, UNC13D, Munc18-2, Rab27a, STX11, SH2D1A, o BIRC4 (fHLH) |
| 2 | O al menos 3 de 4: <ul style="list-style-type: none">▪ Fiebre $\geq 38.5^{\circ}\text{c}$▪ Esplenomegalia▪ Citopenias (al menos 2 de 3 líneas en sangre periférica): anemia $< 9\text{g/L}$. Plaquetas $< 100 \times 10^3/\text{ml}$, Neutrófilos $< 1 \times 10^3/\text{ml}$▪ Hepatitis |
| 3 | Y al menos 1 de 4: <ul style="list-style-type: none">▪ Hemofagocitosis en médula ósea, bazo, nódulos linfáticos o hígado▪ Ferritina $> 500\text{ng/ml}$▪ Elevación de sCD25 (cadena α del receptor soluble de IL-2)▪ Baja o ausencia de actividad de células NK |
| 4 | Otros resultados que apoyan el diagnóstico: <ul style="list-style-type: none">▪ Hipertrigliceridemia (ayunas): $> 265 \text{ mg/dl}$ (3 mmol/L)▪ Hipofibrinogenemia $< 1.5\text{g/dl}$▪ Hiponatremia |

Fuente: tomado y traducido de la referencia 20 y Salama y otros. Guidelines for management of adultshistiocytic disease. J ApplHematol. 2018; 9:111-9.

La forma (o fenotipo) secundaria, también conocida como síndrome de activación macrofágica, es una sobreactivación de los macrófagos tisulares que desencadena una tormenta de citoquinas, con progresión rápida a la disfunción de órganos, en la cual la pancitopenia, la hemofagocitosis tisular,

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>

revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons





2023; 15: e817

la disfunción hepatobiliar y la coagulación intravascular diseminada junto con la disfunción del sistema nervioso central predominan y puede evolucionar a la muerte temprana. Esta forma puede ser confundida con sepsis por la similitud de sus manifestaciones clínicas y hallazgos del laboratorio,⁽¹⁵⁾ aunque algunos autores proponen un síndrome parecido en la sepsis: síndrome parecido (*like*) de activación macrofágica como entidad inmunológica independiente.⁽¹⁶⁾

Este término es también utilizado por los reumatólogos para describir complicaciones potencialmente mortales en los trastornos inflamatorios sistémicos como la artritis idiopática juvenil y su equivalente de inicio en la adultez, la enfermedad de Still, pero se reconoce con frecuencia en el lupus eritematoso sistémico, en la enfermedad de Kawasaki y en los síndromes de fiebre periódica.⁽¹⁷⁾

Para realizar esta revisión bibliográfica se consultaron artículos científicos indexados en idioma español e inglés, relacionados con el tema de la linfocitosis hemofagocítica, publicados en las bases de datos Scielo, Medline y Cochrane, pertenecientes a autores dedicados al estudio de esta problemática. Los términos empleados para la búsqueda fueron: linfocitosis hemofagocítica; diagnóstico y tratamiento.

Criterios para la selección de los artículos revisados: se tuvo en cuenta el impacto de la revista donde estaban publicadas y la vigencia del tema en cuestión. Se utilizaron 58 citas: 36 (últimos cinco años), 12 (últimos 10 años) y 10 con más de 10 años.

El objetivo de esta revisión bibliográfica, es profundizar en los conocimientos relacionados con la linfocitosis hemofagocítica.

DESARROLLO

La tormenta de citoquinas describe las manifestaciones clínicas resultantes del sistema inmune sobreactivado.⁽¹⁸⁾ Este término se comenzó a utilizar a principios de la década del 90 para describir los efectos de la enfermedad de injerto contra huésped;^(14, 18, 19) se volvió a emplear a inicios del año 2000, en estudios de infección por citomegalovirus, la Linfocitosis hemocitofágica asociada a virus Ebstein-Barr,^(20,21) SARS-COV e Influenza A H5N1.⁽²⁰⁾ En los momentos actuales,

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>
revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons





2023; 15: e817

se ha relacionado con la COVID-19,⁽²¹⁾ pero también ha sido asociada con todas las epidemias de influenza desde la gripe española de 1919, el dengue y el Ébola.^(2,14) Es una condición patológica característica que acompañaba a la inmunopatología del trasplante de órganos y a otros estados de enfermedad (influenza y defectos neurológicos) y que tiene como otros factores desencadenantes las afecciones reumáticas y oncológicas, así como drogas (globulina antitimocítica, superagonista CD28 TGN 1412).^(22,23)

Se plantea que no existe una definición única para conceptualizar la tormenta de citoquinas que sea ampliamente aceptada como las que plantean la *Common Criteria for Adverse Events* (CTCAE)^(23,24) y que puede ser aplicada a otros estados y la de la *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*,⁽²⁵⁾ basada en causas iatrogénicas.⁽²³⁾ El reconocimiento de que la respuesta inmune contra el patógeno podía contribuir a la disfunción multiorgánica llevó a la investigación de inmunomoduladores y tratamientos dirigidos contra las citoquinas como ha ocurrido con otro grupo de alteraciones como la sepsis, la linfocitosis hemofagocítica, los desórdenes autoinflamatorios y la COVID-19.⁽²³⁾

El término síndrome de tormenta de citoquinas comprende varios trastornos caracterizados por síntomas constitucionales, inflamación sistémica y que puede llegar al fallo de múltiples órganos, si no es tratada de manera adecuada, como lo son el fallo respiratorio y el síndrome de distrés respiratorio agudo.^(23,26) La sepsis, la linfocitosis hemofagocítica y la tormenta de citoquinas son considerados síndromes clínicos causados por respuesta inmune activa, disregulada y no homeostática, con inflamación sistémica, disfunción y fallo multiorgánico, potencialmente letales.⁽²⁷⁾

La sepsis, más que una enfermedad específica, es un síndrome que puede ser identificado por una constelación de síntomas y signos en un paciente con sospecha de infección⁽¹⁷⁾ como anomalías de la temperatura corporal (hiper o hipotermia), de la frecuencia cardíaca (taquicardia), de la frecuencia respiratoria (taquipnea) y del conteo de leucocitos (leucocitosis o leucopenia);⁽¹¹⁾ en la tormenta de citoquinas la presencia de síntomas constitucionales (fiebre, escalofríos, fatiga, malestar general, sudoración nocturna o la pérdida de peso);⁽²⁸⁾ como un síndrome parecido a la

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>
revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons





2023; 15: e817

influenza⁽²³⁾ y en Linfocitosis hemocitofágica (fiebre, hepatoesplenomegalia, citopenias, hiperferritinemia, disfunción hepática, neurológica y coagulopatía).^(29,30) La sepsis involucra modificaciones en las vías no inmunológicas: cardiovascular, neuronal, autonómica, metabólica, hormonal, bioenergética y de la coagulación.⁽¹¹⁾

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, reflejo de una respuesta apropiada del enfermo que es frecuentemente adaptativa, no se considera útil como indicativo de sepsis ya que no revela la respuesta disregulada, ni constituye amenaza vital.⁽¹¹⁾ En opinión de *Vincent*⁽³¹⁾ y otros, casi cualquier infección, incluso las virales menores, se acompañan de fiebre y algunos otros cambios asociados: taquicardia, algo de hiperventilación y variaciones en el conteo de leucocitos.

Los criterios inespecíficos del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica continuarán asistiendo en el diagnóstico general de infección, complementado con características específicas (rash, consolidación pulmonar, disuria, peritonitis, entre otros) que indican el origen anatómico, donde puede haber disfunción local sin respuesta disregulada y se destaca el probable organismo infectante.⁽¹¹⁾

Para evaluar la severidad de la disfunción de órganos se han descrito sistemas de puntaje.⁽¹¹⁾ En París, en 1994, la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos creó, el sistema SOFA (evaluación del fallo multiorgánico relacionado con la sepsis)⁽³²⁾ y que ahora se denomina evaluación secuencial de fallo orgánico,⁽¹¹⁾ con el objetivo de cuantificar y objetivizar el grado de disfunción y fallo de los órganos (tanto en pacientes individuales o grupo de ellos) en el transcurso del tiempo, conocer la historia natural de la disfunción y fallo y la interrelación entre el fallo de los diferentes órganos y evaluar el efecto de las intervenciones terapéuticas sobre estos.⁽³²⁾ La revisión sistemática de un paciente infectado incluye varios sistemas orgánicos como el cardiovascular, respiratorio, renal, hepático, neurológico y de la coagulación; no así otros como el endocrino e intestinal.⁽³¹⁾

Este sistema de puntaje cuantifica variables, tanto clínicas como datos del laboratorio, para evaluar las anomalías por sistemas de órganos que permitan realizar intervenciones terapéuticas; además, describir la secuencia de complicaciones en pacientes críticos. Un puntaje elevado del

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>

revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons





2023; 15: e817

SOFA se asocia con elevada probabilidad de mortalidad. Este sistema de evaluación, junto a otros como el APACHE II (*Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation*), son los más conocidos dentro de la comunidad de los cuidados intensivos.⁽¹¹⁾

Los criterios de diagnósticos y los sistemas de puntajes incluyen elementos que abordan los marcadores de inflamación y de daño orgánico, que permiten diagnosticar, manejar, predecir y evaluar las respuestas a la intervención médica en los pacientes afectados. Muchos cambios distantes del sitio de inflamación y que involucran a varios sistemas orgánicos, pueden acompañar a esta.⁽³³⁾ El interés en estos cambios se produjo con el descubrimiento de la proteína C reactiva en el plasma de pacientes con neumonía neumocócica. Los cambios sistémicos que acompañaban a la respuesta aguda se denominaron respuesta de fase aguda y pueden ser cambios tanto en las concentraciones de las proteínas plasmáticas como cambios conductuales, psicológicos, bioquímicos y nutricionales.⁽²³⁾

Las proteínas de fase aguda se incrementan o disminuyen su concentración, en al menos 25 %, durante un trastorno inflamatorio⁽³³⁾ y las condiciones que pueden inducir cambios de estas son las infecciones, cirugías, quemaduras, traumas, infarto tisular y condiciones inflamatorias mediadas por cristales o inmunológicas y el cáncer avanzado.⁽²⁹⁾ Las variaciones pueden ser explicadas por el patrón de producción de citoquinas específicas o sus moduladores en diferentes estados fisiopatológicos; las citoquinas que se generan durante el proceso inflamatorio son producidas por varios tipos celulares (sobre todo por monocitos y macrófagos) en el sitio de inflamación y son las estimuladoras principales para la producción de las proteínas de fase aguda;⁽³²⁾ ejemplos de ello son la interleuquina (IL) 6, IL-1 β , TNF α , el interferón y el factor de transformación de crecimiento β e IL- 8.^(33,34) En los trabajos de *Fajgenbaum*,⁽²³⁾ *Gabay*,⁽³³⁾ *Parkin*,⁽³⁵⁾ y Cruz⁽³⁶⁾ se pueden encontrar detalles sobre citoquinas, sus funciones y células productoras.

En el abordaje terapéutico de la sepsis, el control efectivo del sitio anatómico de origen, con destaque del posible agente infectante⁽¹¹⁾ es un pilar importante, por lo que se preconiza el uso temprano de antibióticos,^(37,38) lo que constituye la piedra angular del tratamiento de la sepsis,⁽³⁷⁾ y aplicable a las otras condiciones con riesgo vital (síndrome de activación macrofágica). Como se

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>

revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons





2023; 15: e817

ha identificado un iniciador infeccioso (viral, bacteriano, micótico o parasitario)⁽³⁶⁾ se propone el uso de antimicrobianos de amplio espectro dirigido contra el agente causal más probable de la infección,⁽³⁷⁾ sobre todo en aquellos en que se sospecha una causa bacteriana. La administración temprana (menos de 3 horas desde la evaluación inicial en el servicio de urgencias) de los antibacterianos de amplio espectro se asocia con la disminución de la mortalidad.^(4,38)

La utilización de drogas antivirales está influida por la necesidad médica; sea por la elevada incidencia (disponibilidad de pruebas diagnósticas de rápida detección),⁽³⁹⁾ la severidad (los virus son los agentes más relacionados con la linfocitopenia hemofagocítica asociado a las infecciones)^(5,40) y también por la disponibilidad de otras medidas terapéuticas alternativas (vacunas e inmunoterapia; plasma de pacientes convalecientes);^(41,42) contribuye, además, la escasa disponibilidad de medicamentos antivirales,⁽⁴¹⁾ como ocurre para el virus asociado al síndrome respiratorio severo del medio oriente.⁽⁴²⁾ El objetivo principal en el manejo de las infecciones virales severas es el soporte vital, por lo que los cuidados críticos son de especial importancia.⁽⁴²⁾

La terapia combinada antiviral no está establecida, excepto para los virus de las hepatitis B y C y de inmunodeficiencia humana.⁽³⁹⁾ En la mayoría de las enfermedades virales se proponen los cuidados de soporte vital y se instituye tratamiento antiviral dirigido al control de infecciones y con el objetivo de disminuir la excreción viral.⁽⁴³⁾

La inmunoterapia para infecciones virales de evolución severa ha cambiado el pronóstico;⁽⁵⁾ aun sin el uso de drogas antivirales,⁽⁴³⁾ desde los estudios relacionados con el síndrome respiratorio de oriente medio y el síndrome respiratorio agudo severo cuyo objetivo terapéutico consiste en disminuir la carga viral y atenuar la respuesta inflamatoria a través de terapias dirigidas, aunque los resultados han sido variables o inciertos.⁽¹⁸⁾ En los trabajos de *Kelesidis*,⁽³⁹⁾ *Fragkou*,⁽⁴²⁾ y *Meganck*⁽⁴⁴⁾ se aborda la aproximación terapéutica en diferentes enfermedades virales graves que requieren del manejo en las unidades de cuidados intensivos.

Biomarcadores de inflamación

En el síndrome de liberación de citoquinas ocurre una descarga supranormal de las citoquinas inflamatorias y esta es la razón para que los niveles circulantes de estas sirvan como marcadores

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>

revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons





2023; 15: e817

para diagnosticar y cuantificar la severidad del síndrome.⁽¹⁸⁾ La ferritina es un marcador relevante, relacionado con enfermedades autoinmunes y con la liberación de citoquinas. Es una molécula proinflamatoria inductora de la producción de citoquinas y quimoquinas y se considera que es el mejor indicador de la presencia de una respuesta inmune exagerada,⁽³⁴⁾ que causa daño al liberar el hierro dentro de la célula lo cual produce oxidación lipídica y cataliza la formación de radicales hidroxilo e incremento de otros marcadores (malondialdehído, 27-hidroxicolesterol, 8-hidroxidesoxiguanosina, 4-hidroxinonenal e isoprostanos).⁽⁴⁵⁾

La procalcitonina, indetectable en estados de salud, se incrementa de forma rápida en respuesta a estímulos proinflamatorios, sobre todo en infecciones bacterianas, por lo que, en teoría, en conjunto con la evaluación clínica, facilitaría el diagnóstico de infecciones graves de esta naturaleza.⁽⁴⁶⁾ Otros biomarcadores de inflamación son descritos y detallados en el trabajo de *Rowaiye*.⁽⁴⁵⁾ Muchos de estos marcadores, los cuales son de localización intracelular o están presentes en la superficie celular, incluyen los componentes de la matriz extracelular como colágeno, fibrinógeno, lamininas y receptores como los miembros de la familia de receptores de IL-1, micro ARN, exosomas y vesículas.⁽⁴⁷⁾

Estrategias de manejo y tratamiento

La tormenta de citoquinas se diagnostica en la forma de la condición médica subyacente que la propicia, por lo que este evento inducido por infecciones virales (consideradas causas raras de sepsis) es diferente del que se observa en el síndrome de activación macrofágica o de la Linfohistiocitosis hemocitofágica. Sus síntomas incluyen fiebre, escalofríos, náuseas, emesis, tos, convulsiones, temblores, disnea, letargia y rash; otras alteraciones son: incremento de la coagulación sanguínea, disminución de la tensión arterial, fallo multiorgánico y la muerte.⁽⁴⁶⁾

Uno de los objetivos del uso de antimicrobianos es la reducción de la mortalidad, aunque su uso imperativo debe ser balanceado por el potencial daño asociado a la administración innecesaria a pacientes sin infección. Como no existe un estándar de oro para diagnosticar sepsis y un tercio o más de los pacientes tienen condiciones no infecciosas, el reto con esta incertidumbre es saber cuándo es apropiado discontinuar la utilización de los antimicrobianos.⁽⁴⁷⁾

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>

revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons





2023; 15: e817

Las terapias dirigidas, con moléculas pequeñas o biológicas, constituyen una estrategia complementaria destinada a funciones del hospedero que median las enfermedades causadas por agentes infecciosos y que interfieren con los mecanismos que se requieren para la replicación y la persistencia o que incrementen la respuesta inmune de resistencia contra patógenos y aquellas vías, que alteradas por estos, contribuyan al fenómeno de hiperinflamación o respuesta disregulada en el sitio patológico;^(48,49) aunque en el caso de la hiperinflamación o de la respuesta disregulada el tratamiento es más bien sintomático que causal, por lo que el objetivo es reducir el daño tisular exacerbado y confinar el sitio o nicho microbiano.⁽⁴⁹⁾ Un ejemplo lo constituye el Ibrutinib, inhibidor de la tirosina- kinasabruton cuyo papel en la señalización de células B, es más eficiente que las drogas convencionales anti-leishmanias, efecto que no es mediado por actividad microbicida sino por la promoción de la inmunidad protectora y actúa sobre las vías del hospedero que median la susceptibilidad.⁽⁴⁸⁾

Esta terapia dirigida, en el área de enfermedades infecciosas, que se destina contra el patógeno, casi siempre se considera la única opción terapéutica; no obstante, se incluyen en esta modalidad de terapia dirigida las drogas que se utilizan en otras enfermedades como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y metabólicas.⁽⁴⁹⁾

Debido a que la tormenta de citoquinas juega un papel crucial en el agravamiento de la enfermedad y promueve el síndrome de distrés respiratorio agudo y el fallo múltiple de órganos, se ha sugerido que además del tratamiento antimicrobiano, la regulación para disminuir la tormenta de citoquinas podría ser una estrategia de tratamiento para combatir la enfermedad,^(50,51) aunque es habitual en el manejo del síndrome de liberación de citoquinas el empleo de antimicrobianos (antibacterianos y antivirales).⁽⁴⁸⁾

La terapia hormonal con corticosteroides,⁽⁵¹⁾ basada en protocolos específicos,^(52,53) junto con la inmunoterapia, pueden producir resultados favorables,^(54,55,56) a pesar de las recomendaciones generalizadas en contra del uso rutinario de los esteroides. Algunos investigadores han encontrado que estos se utilizan en gran número de pacientes con beneficios anecdóticos⁽⁵⁷⁾ y en los cuales la inmunosupresión puede incrementar el riesgo de mortalidad.⁽⁵⁶⁾

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>

revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons





2023; 15: e817

Luego de su activación, la respuesta inflamatoria debe ser regulada para prevenir la inflamación sistémica dañina (tormenta de citoquinas) y resolver el daño colateral que resulta en sepsis y en muerte.⁽⁵⁴⁾ Esto ha hecho necesario la búsqueda de tratamientos efectivos para disminuir la mortalidad y estos beneficios anecdóticos proporcionan el ímpetu para acelerar los ensayos clínicos con agentes inmunomoduladores para contrarrestar la hiperinflamación.⁽⁵⁶⁾ Dentro de las opciones terapéuticas se encuentran los inhibidores selectivos de citoquinas como Anakinra (antagonista del receptor de IL-1), Tocilizumab o Sarilumab (inhibidores del receptor de IL-6) y los inhibidores de JanusKinasas (IL-6; 2; 7 y 10 que emplean como mediador intracelular de señalización).^(57,58)

Los efectos beneficiosos del Tocilizumab fueron probados en un ensayo clínico que agrupó un pequeño número de pacientes con COVID-19 severo, aunque se desconoce si sería de gran beneficio en los pacientes antes de que alcancen el estado crítico o de severidad de la enfermedad.⁽²⁰⁾ En el trabajo de *Seok-Kim J*⁽⁶⁾ se proponen opciones terapéuticas para el abordaje y manejo de la tormenta de citoquinas. El empleo de la plasmaféresis⁽⁵¹⁾ y otros métodos de purificación sanguínea tienen un efecto potencial en la reducción de las citoquinas y otros mediadores circulantes dañinos que evitan las complicaciones severas y facilitan la mejoría de los pacientes.⁽⁵⁶⁾

La hiperinflamación desencadenada por las células del sistema inmune con liberación de sustancias en el sitio de inflamación y que se extienden a todo el cuerpo son la causa subyacente del estado de compromiso a la salud y del incremento de la mortalidad. Las citoquinas que se liberan durante el proceso de hiperinflamación son útiles en los laboratorios que cuentan con tecnología para su determinación, como herramienta diagnóstica y de evaluación del pronóstico en los pacientes con condiciones de gravedad en situaciones asociadas a las enfermedades infecciosas.

Además del papel que juegan los antimicrobianos en el control de los agentes biológicos y de la mortalidad en enfermedades desencadenadas por estos, otras sustancias utilizadas contra enfermedades sistémicas favorecen el control del estado de hiperinflamación y la replicación e inducción de daño por parte del agente biológico; además de la reducción de la mortalidad asociada a las enfermedades infecciosas.

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/imq>
revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons





2023; 15: e817

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mehta P, Cron RQ, Hartwell J, Manson J, Tattersall RS. Silencing the cytokine storm: the use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome. *Lancet Rheumatol* 2020; 2 (6): 358–67. DOI: [10.1016/S2665-9913\(20\)30096-5](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30096-5)
2. Lukan N. “Cytokine storm”, not only in COVID-19 patients: mini-review. *Immunology Letters* 2020; 228:38–44. DOI: [10.1016/j.imlet.2020.09.007](https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.09.007)
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et. Al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801–810. DOI: [10.1001/jama.2016.0287](https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287)
4. Thompson K, Venkatesh B, Finfer S. Sepsis and septic shock: current approaches to management. *Intern Med J*. 2019; 49 (2): 160-170. <https://doi.org/10.1111/imj.14199>
5. Mostaza Fernández JL, Guerra Lazo J, Carriedo Ule D, Ruiz de Morales JMG. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with viral infections: Diagnostic challenge and therapeutic dilemma. *Rev Clin Esp*. 2014; 214 (6): 320-7. DOI: [10.1016/j.rceng.2014.03.004](https://doi.org/10.1016/j.rceng.2014.03.004)
6. Kim JS, Lee JY, Yang JW, Lee KH, Effenberger M, Szpirt W, Kronbichler A, Shin JI. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics*. 2021; 11(1): 316-329. DOI: [10.7150/thno.49713](https://doi.org/10.7150/thno.49713)
7. Bosmann M, Ward PA. The inflammatory response in sepsis. *Trends Immunol*. 2013; 34 (3): 129-36. DOI: [10.1016/j.it.2012.09.004](https://doi.org/10.1016/j.it.2012.09.004)
8. Feghali CA, Wright TM. Cytokines in acute and chronic inflammation. *Front Biosci*. 1997; 2: 12-26. DOI: [10.2741/a171](https://doi.org/10.2741/a171)
9. Anas AA, Wiersinga WJ, de Vos AF, Van der Poll T. Recent insights into the pathogenesis of bacterial sepsis. *Neth J Med*. 2010; 68 (4): 147-52.
10. Cavaillon JM, Adrie C (editores). *En Sepsis and Non-infectious Systemic Inflammation*. KGaA, Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co; 2009.

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>

revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons





2023; 15: e817

11. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar- Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, et. al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315 (8): 801-10. DOI: [10.1001/jama.2016.0287](https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287)
12. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. Chest. 1992; 101(6): 1481-3. DOI: [10.1378/chest.101.6.1481](https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1481)
13. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. Chest. 1997;112 (1): 235-43. DOI: [10.1378/chest.112.1.235](https://doi.org/10.1378/chest.112.1.235)
14. Teijaro JR. Cytokine storms in infectious diseases. SeminImmunopathol 2017; 39 (5): 501-3. DOI:10.1007/s00281-017-0640-2
15. Kim YR, Kim DY. Current status of the diagnosis and treatment of hemophagocyticlymphohistiocytosis in adults. Blood Res. 2021;56 (1):17-25. DOI: [10.5045/br.2021.2020323](https://doi.org/10.5045/br.2021.2020323)
16. Kyriazopoulou E, Leventogiannis K, NorrbyTeglund A, Dimopoulos G, Pantazi A, Orfanos SE, et al; Hellenic Sepsis Study Group. Macrophage activation-like syndrome: an immunological entity associated with rapid progression to death in sepsis. BMC. 2017 ;15(1):172. DOI: 10.1186/s12916-017-0930-5
17. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. Front Immunol. 2019; 10: 119. DOI: [10.3389/fimmu.2019.00119](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00119)
18. Karki R, Kanneganti TD. The 'cytokine storm': molecular mechanisms and therapeutic prospects. Trends Immunol. 2021; 42(8):681-705. DOI: [10.1016/j.it.2021.06.001](https://doi.org/10.1016/j.it.2021.06.001)
19. Behrens EM, Koretzky GA. Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era. Arthritis Rheumatol. 2017; 69 (6): 1135-1143. DOI: [10.1002/art.40071](https://doi.org/10.1002/art.40071)

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>
revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons





2023; 15: e817

20. Que Y, Hu C, Wan K, Hu P, Wang R, Luo J, et al. Cytokine release syndrome in COVID-19: a major mechanism of morbidity and mortality. *Int Rev Immunol.* 2022; 41(2):217-230. DOI: [10.1080/08830185.2021.1884248](https://doi.org/10.1080/08830185.2021.1884248)
21. England JT, Abdulla A, Biggs CM, Lee AYY, Hay KA, Hoiland RL, Wellington CL, Sekhon M, Jamal S, Shojania K, Chen LYC. Weathering the COVID-19 storm: Lessons from hematologic cytokine syndromes. *Blood Rev.* 2021; 45:100707. DOI: [10.1016/j.blre.2020.100707](https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100707)
22. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlöber HA, Schlaak M, et. al. Cytokine release syndrome. *Journal for Immunotherapy of Cancer* 2018; 6 (1): 56. DOI: [10.1186/s40425-018-0343-9](https://doi.org/10.1186/s40425-018-0343-9)
23. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *NEJM.* 2020; 383: 2255-73. DOI: 10.1056/NEJMra2026131
24. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. Publish Date: November 27, 2017 [acceso: 17/06/2023]. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
25. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed D, Jensen M, et.al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood.* 2014; 124 (2):188-95. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-552729>
26. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, et al. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(7):1059-1063. DOI: [10.1002/art.41285](https://doi.org/10.1002/art.41285)
27. Li J, Wang Q, Zheng W, Ma J, Zhang W, Wang W, Hemophagocyticlymphohistiocytosis: clinical analysis of 103 adult patients. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(2):100-105. DOI: [10.1097/MD.0000000000000022](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000022)

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>
revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons





2023; 15: e817

28. Goldman L, Schafer AI (editores). En Goldman- Cecil Medicine. 26 Ed. Elsevier: Philadelphia; 2020.
29. Gars E, Purington N, Scott G, Chisholm K, Gratzinger D, Martin BA, et al. Bone marrow histomorphological criteria can accurately diagnose hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica*. 2018; 103 (10): 1635-1641. DOI: [10.3324/haematol.2017.186627](https://doi.org/10.3324/haematol.2017.186627)
30. Chu R, Van Eeden C, Suresh S, Sligl WI, Osman M, Cohen Tervaert JW. Do COVID-19 Infections Result in a Different Form of Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *International journal of molecular sciences*. 2021; 22(6): 2967. DOI: [10.3390/ijms22062967](https://doi.org/10.3390/ijms22062967)
31. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet (London, England)*. 2013; 381 (9868): 774–775. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61815-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61815-7)
32. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willats S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996; 22: 707-10.
33. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *NEJM*. 1999; 340 (6):448-54. DOI: [10.1056/NEJM199902113400607](https://doi.org/10.1056/NEJM199902113400607)
34. Gauna ME, Bernava JL. Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas ante la Respuesta Inmune Trombótica Asociada a COVID-19 (RITAC). *CorSalud*. 2020 [acceso: 18/06/2023]. 12 (1):60-3. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/corsalud/cor-2020/cor201i.pdf>
35. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet* 2001; 357(9270):1777-89. DOI: [10.1016/S0140-6736\(00\)04904-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04904-7)
36. Cruz Cubas A. Citoquinas y Receptores en la Interacción Hospedero - Parásito. *An Facmed*. 2000 [acceso: 18/06/2023]; 61(1): 65-77. Disponible en: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales/article/view/4258>

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>
revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons





2023; 15: e817

37. Patel GP, Gurka DP, Balk RA. New treatment strategies for severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2003; 9 (5): 390-6. DOI: [10.1097/00075198-200310000-00009](https://doi.org/10.1097/00075198-200310000-00009)
38. Papadakis MA, McPhee SJ (editors). En *Current medical diagnosis and treatment*. McGraw-Hill Education: New York; 2019.
39. Kelesidis T, Mastoris I, Metsini A, Tsiodras S. How to approach and treat viral infections in ICU patients. *BMC Infectious Diseases*. 2014; 14:321. DOI: [10.1186/1471-2334-14-321](https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-321)
40. Soy M, Atagündüz P, Atagündüz I, Sucak GT. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review inspired by the COVID-19 pandemic. *Rheumatol Int*. 2021;41(1):7-18. DOI: [10.1007/s00296-020-04636-y](https://doi.org/10.1007/s00296-020-04636-y)
41. Adamson CS ,Chibale K , Goss RJM , Jaspars M , Newman DJ , Dorrington RA . Antiviral drug discovery: preparing for the next pandemic. *ChemSoc Rev*. 2021;50(6):3647-3655. DOI: [10.1039/d0cs01118e](https://doi.org/10.1039/d0cs01118e)
42. Fragkou PC, Moschopoulos CD, Karofylakis E, Kelesidis T, Tsiodras S. Update in viral infections in the Intensive Care Unit. *Front. Med*. 2021; 8: 575580. DOI: [10.3389/fmed.2021.575580](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.575580)
43. Bhaskar S, Sinha A, Banach M, Mittoo S, Weissert R, Kass JS, et. al. Cytokine Storm in COVID-19-Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol*. 2020; 11: 1648. DOI: [10.3389/fimmu.2020.01648](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01648)
44. Meganck RM, Baric RS. Developing therapeutic approaches for twenty-first-century emerging infectious viral diseases. *Nat Med*. 2021; 27: 401–410. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01282-0>
45. Rowaiye AB, Ajiroghene O, Onuh OO, Oloaigbe AJ, Hannah OO, Chidinma OA, et. al. Attenuating the Effects of Novel COVID-19 (SARS-CoV-2) Infection-Induced Cytokine

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>
revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons





2023; 15: e817

- Storm and the Implications. *Journal of Inflammation Research*. 2021; 14:1487–1510. DOI: [10.2147/JIR.S301784](https://doi.org/10.2147/JIR.S301784)
46. French C, Machado FR, McIntyre L, Ostermann M, Prescott HC, Schorr C, et.al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021; 47 (11):1181–1247. DOI: [10.1007/s00134-021-06506-y](https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y)
47. Denning NL, Aziz M, Gurien SD, Ping W. DAMPs and NETs in sepsis. *Front Immunol* 2019; 10: 2536. DOI: [10.3389/fimmu.2019.02536](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02536)
48. Ling W, Adderley J, Leroy D, Drewny DH, Wilson DW, Kaushansky A, et. Al. Host-directed therapy, an untapped opportunity for antimalarial intervention. *Cell Reports Medicine* 2021; *Medicine*; 2(10): 100423. DOI: [10.1016/j.xcrm.2021.100423](https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100423)
49. Kaufmann SHE, Dorhoi A, Hotchkiss RS, Bartenschlager R. Host-directed therapies for bacterial and viral infections. *Nature Review* 2018; 17 (1):35-56. DOI: [10.1038/nrd.2017.162](https://doi.org/10.1038/nrd.2017.162)
50. Peter AE, Sandeep BV, Rao BG, Kalpana VL. Calming the storm: natural immunosuppressants as adjuvants to target the cytokine storm in COVID-19. *Front Pharmacol* 2020; 11: 583777. DOI: [10.3389/fphar.2020.583777](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.583777)
51. Tan XD, Ji TT, Dong JR, Feng H, Chen FQ, Chen X, et. Al. Pathogenesis and treatment of cytokine storm induced by infectious disease. *Int J MolSci* 2021; 22 (23): 13009. DOI: [10.3390/ijms222313009](https://doi.org/10.3390/ijms222313009)
52. Kim JS, Lee JY, Yang JW, Lee KH, Effenberger M, Szpirt W, et.al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics* 2021; 11 (1): 316-329. DOI: [10.7150/thno.49713](https://doi.org/10.7150/thno.49713)
53. La Rosée P, Horne AC, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Berliner N, et. al. Recommendation for management of hemophagocyticlymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2019; 133 (23): 2465-2477. DOI: [10.1182/blood.2018894618](https://doi.org/10.1182/blood.2018894618)

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>
revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons





2023; 15: e817

54. D'Elia RV, Harrison K, Oyston PC, Lukaszewski RA, Clark GC. Targeting the cytokine storm for therapeutic benefit. *Clinical and Vaccine Immunology* 2013; 20 (3): 319-27. DOI: [10.1128/CVI.00636-12](https://doi.org/10.1128/CVI.00636-12)
55. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et. al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020; 46 (5): 854–87. DOI: [10.1007/s00134-020-06022-5](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5)
56. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sánchez E, Tattersal RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395(10229):1033-1034. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
57. Mehta P, Fajgenbaum DC. Is severe COVID-19 a cytokine storm syndrome: a hyperinflammatorydebate. *Curr Opin Rheumatol.* 2021; 33 (5): 419–430. DOI: [10.1097/BOR.0000000000000822](https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000822)
58. Choy EH. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology* 2019; 58 (6): 953-62. DOI: [10.1093/rheumatology/key339](https://doi.org/10.1093/rheumatology/key339)

Conflictos de interés

Los autores plantean que no existen conflictos de interés.

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>
revinmedquir@infomed.sld.cu

Bajo licencia Creative Commons

