

La elevación de la citoquinas en el COVID-19 grave y crítico: una revisión sistemática rápida, meta-análisis y comparación con otros síndromes inflamatorios

Daniel E Leisman*, Lukas Ronner*, Rachel Pinotti, Matthew D Taylor, Pratik Sinha, Carolyn S Calfee, Alexandre V Hirayama, Fiore Mastroiani, Cameron J Turtle, Michael O Harhay, Matthieu Legrand, Clifford S Deutschman

Correspondencia: Dr Daniel E Leisman, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA 02114, USA dleisman@mgh.harvard.edu

The Lancet Medicina Respiratoria, [doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30404-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30404-5), 16 de octubre del 2020.

RESUMEN

La descripción de la llamada tormenta de citoquinas en los pacientes con COVID-19 ha provocado la consideración de terapias anti-citoquinas, particularmente los antagonistas de la interleucina-6. Sin embargo, no se han notificado comparaciones sistemáticas directas del COVID-19 con otras enfermedades críticas asociadas con concentraciones elevadas de citoquinas. En esta Revisión Rápida, informamos de los resultados de una revisión sistemática y meta-análisis de los estudios del COVID-19 publicados con revisión o como pre-impresiones, entre el 1 de noviembre de 2019 y el 14 de abril de 2020, en los que se registraron las concentraciones de interleucina-6 en los pacientes con enfermedad grave o crítica. 25 estudios de COVID-19 (n=1245 pacientes) fueron incluidos al final.

Los grupos de comparación incluyeron cuatro ensayos cada uno de sepsis (n= 5320), de síndrome de liberación de citoquinas (n= 72) y el síndrome de dificultad respiratoria aguda no relacionado con COVID-19 (n= 2767).

En los pacientes con COVID-19 grave o crítico, la concentración media de interleucina-6 en el suero agrupada fue de 36 x 7 pg/ml (95% CI 21-6-62-3 pg/mL; I2=57-7%). Las concentraciones medias de interleucina-6 fueron casi 100 veces mayores en los pacientes con síndrome de liberación de citoquinas (3110 x 5 pg/ml, 632-3-302 x 9 pg/ml; p<0-0001), 27 veces más alto en pacientes con sepsis (983-6 pg/mL, p<0-0001), y 12 veces mayor en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda no relacionados con COVID-19 (460 pg/mL, 216-3-978-7 pg/mL; p<0-0001). Nuestros hallazgos cuestionan el papel de una tormenta de citoquinas en la disfunción orgánica inducida por COVID-19. Quedan muchas preguntas sobre las características inmunitarias del COVID-19 y el papel potencial de los tratamientos anti-citoquinas e inmunomoduladores en pacientes con la enfermedad.

Mensajes clave

- Las elevaciones de las citoquinas inflamatorias en los pacientes con COVID-19 grave y crítico, incluidas las elevaciones de la interleucina-6, son profundamente más bajas que las notificadas en los pacientes con Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) no relacionados con COVID-19, Sepsis, y el Síndrome de Liberación de Citoquinas Inducido por el receptor de antígenos quimérico (CAR) de células T.
- En cambio, varios biomarcadores distintos a las citoquinas, incluyendo el dímero D, la proteína C reactiva y la ferritina, se elevan a una medida similar o mayor en pacientes con COVID-19 que en pacientes con estos trastornos de comparación.

- Como en otros síndromes de enfermedad crítica, el papel de las elevaciones de las citoquinas inflamatorias en la fisiopatología del COVID-19 sigue sin estar claro.
- El perfil inflamatorio sistémico del COVID-19 es distinto al de SDRA no covid-19, al de la Sepsis y al del Síndrome de Liberación de Citoquina asociado al receptor CART; el aplicar el término tormenta de citoquinas al COVID-19 podría ser particularmente problemático.
- Modelos alternativos de disfunción orgánica en COVID-19, como endovasculitis, lesión viral directa y linfodepleción, o inmunosupresión inducida por virus, podría valer la pena considerar.

INTRODUCCIÓN

El COVID-19 es una enfermedad nueva y mal entendida, gran parte de nuestra comprensión actual de la disfunción orgánica en la infección por SARS-CoV-2 se extrapola de otros trastornos con características clínicas similares. Varios estudios han reportado concentraciones séricas elevadas de citoquinas inflamatorias, incluyendo la interleucina (IL)-6, en COVID-19.^{1,2} Estas observaciones han estimulado las comparaciones con otros síndromes de enfermedad crítica que se asocian con citoquinas elevadas. Ejemplos frecuentemente invocados son el síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) y el síndrome de liberación de la sepsis.³ El síndrome de liberación de citoquinas en el contexto del receptor de antígeno quimérico (CAR) en la terapia de células T, es otro comparador de particular interés, porque es una indicación aprobada por la FDA de los Estados Unidos para el fármaco tocilizumab.⁴ El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor IL-6.⁵ Sobre la base de estas comparaciones, Los ensayos de medicamentos anti-citoquinas están en curso en pacientes con COVID-19. La administración de estos medicamentos, incluidos los antagonistas de la IL-6, se ha generalizado a la espera de los resultados de los ensayos.¹ ¿Cómo es posible que no se haya realizado una comparación sistemática del entorno inflamatorio entre la enfermedad crítica asociada al COVID-19 y estos otros trastornos? Tal comparación podría revelar similitudes y diferencias importantes entre estos diversos síndromes y aportar información para la aplicación exitosa de la terapia de modulación inmune en COVID-19. En esta Revisión Rápida, describimos una rápida revisión sistemática y meta-análisis de las concentraciones de las citoquinas inflamatorias y los biomarcadores relacionados en la literatura con el COVID-19. Comparamos los hallazgos en pacientes con COVID-19 con los notificados en estudios emblemáticos de pacientes con SDRA no relacionados con COVID-19, sepsis y síndrome de liberación de citoquinas inducida por células T CAR. Discutimos las implicaciones para la comprensión de la patobiología de cada uno de estos cuatro síndromes, destacando las incertidumbres actuales, y para la investigación futura y la práctica clínica.

MÉTODOS

Objetivos y descripción general

Los objetivos de esta revisión rápida fueron sintetizar y describir el patrón de citoquinas inflamatorias en la insuficiencia respiratoria inducida por el COVID-19 y comparar este perfil con los de otros síndromes inflamatorios agudos. Hicimos una revisión sistemática rápida de la literatura para describir las concentraciones de citoquinas inflamatorias en el COVID-19 grave y crítico. La variable de respuesta primaria fue la IL-6 plasmática o sérica. Además, se registraron las concentraciones de otras citoquinas, reactantes de fase aguda y biomarcadores relacionados. Luego, los resultados se compararon con las poblaciones de control identificadas a partir de ensayos históricos de SDRA, sepsis y síndrome de liberación de citoquinas. Un sub-análisis distinguió los resultados en COVID-19 grave versus crítico.

Estrategia de búsqueda y criterios de selección

Para COVID-19, incluimos estudios de investigación originales que informaron concentraciones de IL-6 para pacientes hospitalizados con COVID-19 grave o crítico confirmado por laboratorio. El COVID-19 grave se identificó según los criterios de la OMS⁶ o la Comisión Nacional de Salud de China⁷ (apéndice 1, pág. 8). Clasificamos a los pacientes con COVID-19 crítico como aquellos que cumplían con los criterios de la OMS⁶ o la Comisión Nacional de Salud de China⁷ para el SDRA inducido por COVID-19 (que se alinean con la Definición de Berlín de SDRA⁸), o que fueron ingresados en cuidados intensivos unidad (UCI) y recibieron ventilación mecánica invasiva, si la gravedad no se especificó de otra manera. Las series de casos que incluían solo pacientes fallecidos también se trataron como si tuvieran un COVID-19 crítico. Se excluyeron los estudios que tenían menos de 20 participantes, que no estaban escritos en inglés. Intervinieron 2 revisores. Se ejecutó una estrategia de búsqueda integral de artículos publicados entre el 1 de noviembre de 2019 y el 14 de abril de 2020 en las bases de datos Embase y MEDLINE. Se realizaron búsquedas adicionales en el repositorio medRxiv de pre-prints relevantes.

Resultados del estudio

La variable de respuesta primaria fue la concentración plasmática o sérica de IL-6.

Las variables de respuesta adicionales de interés incluyeron el factor de necrosis tumoral- α (TNF), IL-8, IL-1, IL-10, IL-2, IL-4, receptor soluble IL-2 (sIL-2R), interferón- γ (IFN), proteína C reactiva (CRP), ferritina, dímero D, pro-calcitonina, lactato deshidrogenasa, tasa de sedimentación de eritrocitos, albúmina, bilirrubina total, fibrinógeno, recuento de linfocitos, plaquetas y plaquetas.

Abstracción de datos

Se ha sugerido que la elevación de la citoquina es un hallazgo tardío en COVID-19.⁴ Para abordar esto, se tomó el valor máximo de IL-6 para los estudios que reportaron múltiples concentraciones de IL-6. Proporcionamos el conjunto de datos completo utilizado en estos análisis en el apéndice 2. El estudio está registrado en PROSPERO, CRD42020180350.

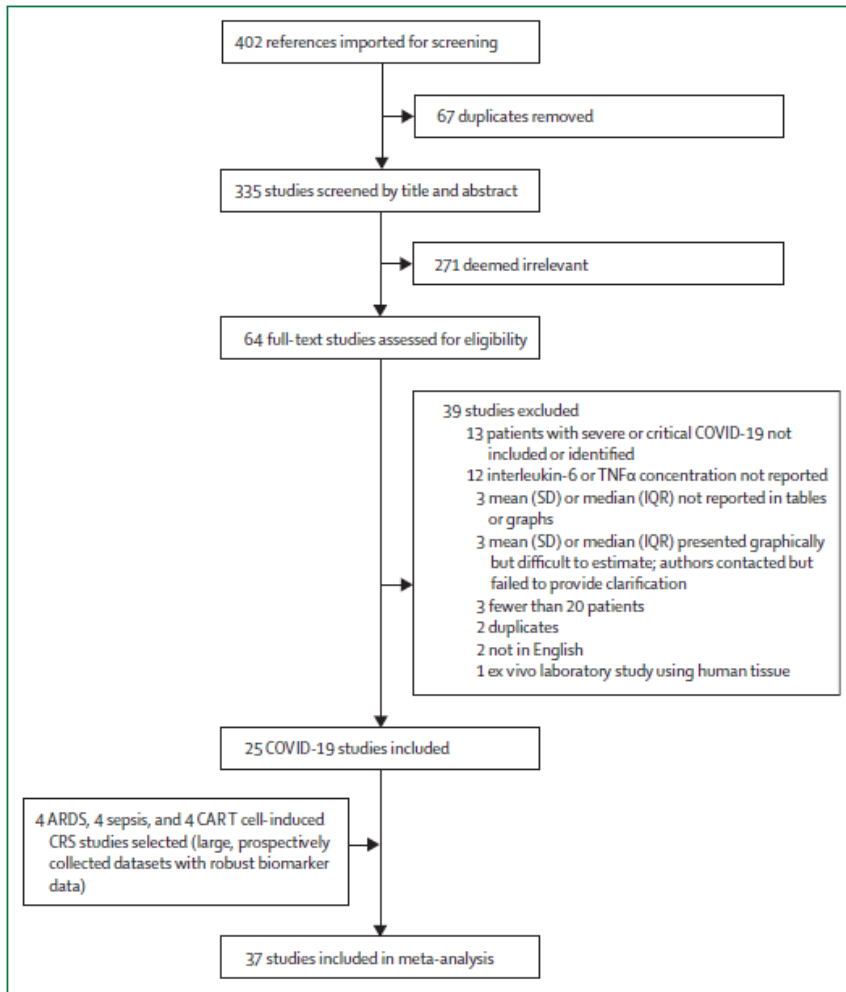


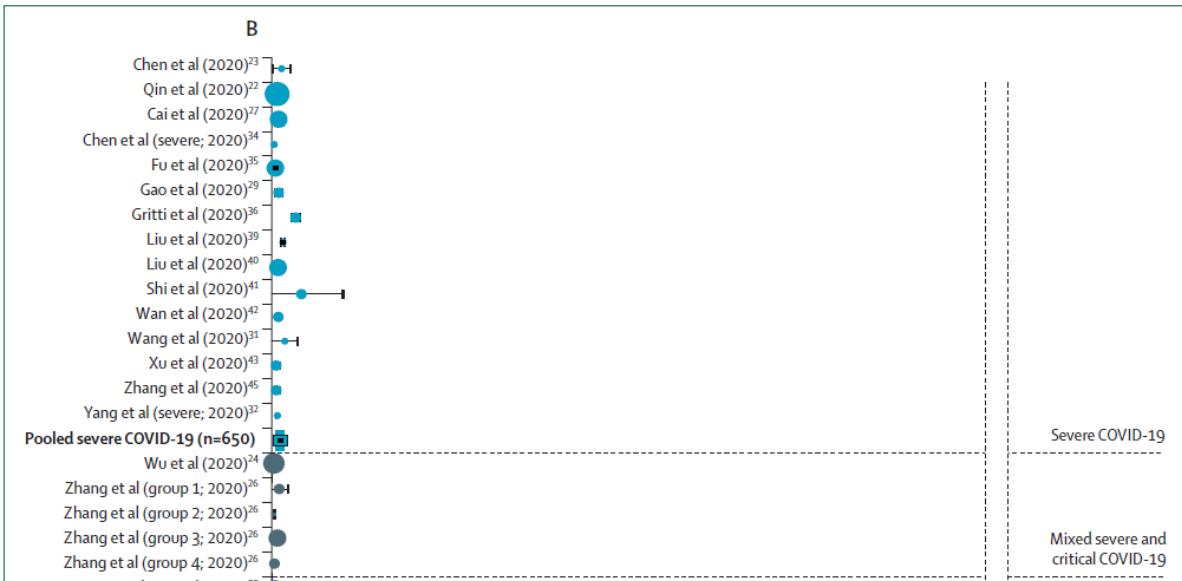
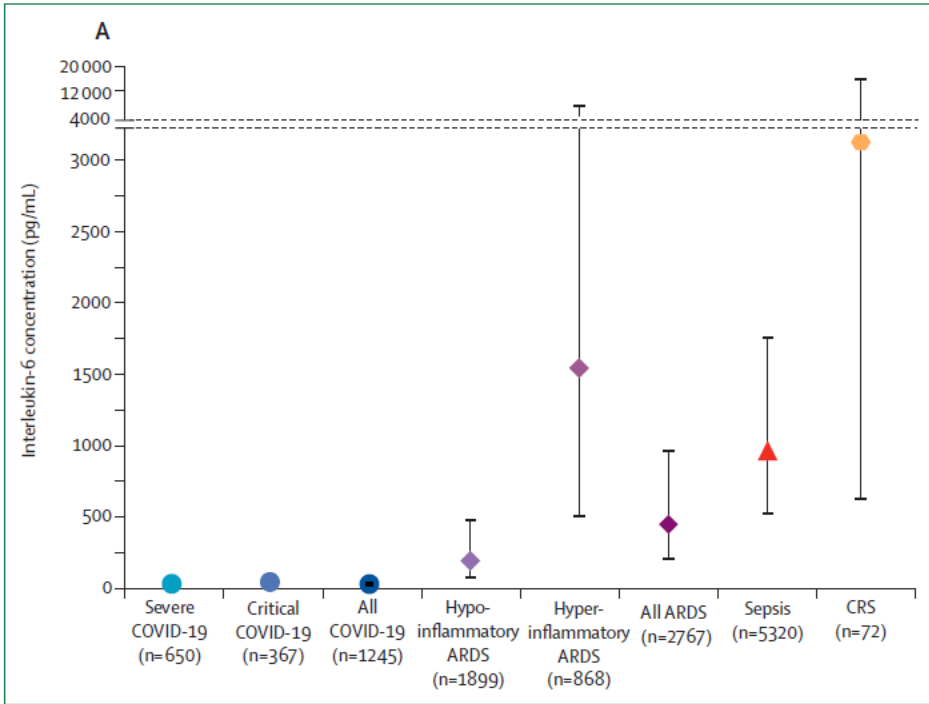
Figure 1: Selection of studies

ARDS=acute respiratory distress syndrome. CART cell-induced CRS=chimeric antigen receptor T cell-induced cytokine release syndrome.

RESULTADOS

IL-6 en COVID-19 frente a otros trastornos

En el análisis primario, la media agrupada estimada para las concentraciones de IL-6 en pacientes con COVID-19 fue de 36×7 pg/ml (95% CI 21-6–62-3 pg/mL; figura 2, apéndice 1 p 13). En contraste, la concentración sérica media de IL-6 fue 3110×5 pg/ml (632-3–15 302-9 pg/mL) en pacientes con Síndrome de liberación de citoquinas inducida por células T CAR, casi 100 veces mayor que en pacientes con COVID-19 (diferencia 3074 pg/mL, 95% CI 325–26 735 pg/mL; $p < 0-0001$). Del mismo modo, la concentración media de IL-6 fue de 1558×2 pg/ml (525-8–4617-6 pg/mL) en pacientes con SDRA hiperinflamatorio (diferencia 1521×5 pg/mL, 324-7–26 735-0 pg/mL; $p < 0-0001$) y $983-6$ pg/mL (550-1–1758-4 pg/mL) en pacientes con sepsis (diferencia 947 pg/mL, 324–2648 pg/mL; $p < 0-0001$). Incluso en los pacientes con SDRA hipoinflamatoria, la concentración media de IL-6 fue de 198×6 pg/ml (80-6–489-3 pg/mL), 5 veces más alto que la concentración en pacientes con COVID-19 (diferencia 162 pg/mL, 16–717 pg/mL; $p = 0-0085$). Los pacientes con ARDS no relacionados con COVID-19 tuvieron concentraciones de IL-6 significativamente más altas que los pacientes con COVID-19 cuando se analizan como un parámetro único (media $460-1$ pg/mL, 216-3–978-7 pg/mL; diferencia $423-4$ pg/mL, 106-9–1438-1 pg/mL; $p < 0-0001$; apéndice 1 p 14). En los análisis de sensibilidad en los que las concentraciones de IL-6 no se transformaron, todas las estimaciones medias eran más altas y las diferencias entre grupos eran incluso más grandes que en el análisis primario. Las concentraciones de IL-6 en pacientes con COVID-19 mostraron heterogeneidad moderada (I²=57-7%), con unas concentraciones medias de $6-5-357-2$ pg/mL, y 80% de los estudios COVID-19 una concentración media de IL-6 inferior a 100 pg/ml. La heterogeneidad fue menor para el SDRA hiperinflamatorio (I²=12%) y el SDRA hipoinflamatorio (I²=37-6%), pero mayor en el síndrome de liberación de citoquinas (I²=77-0%) y en la sepsis (I²=89-3%).



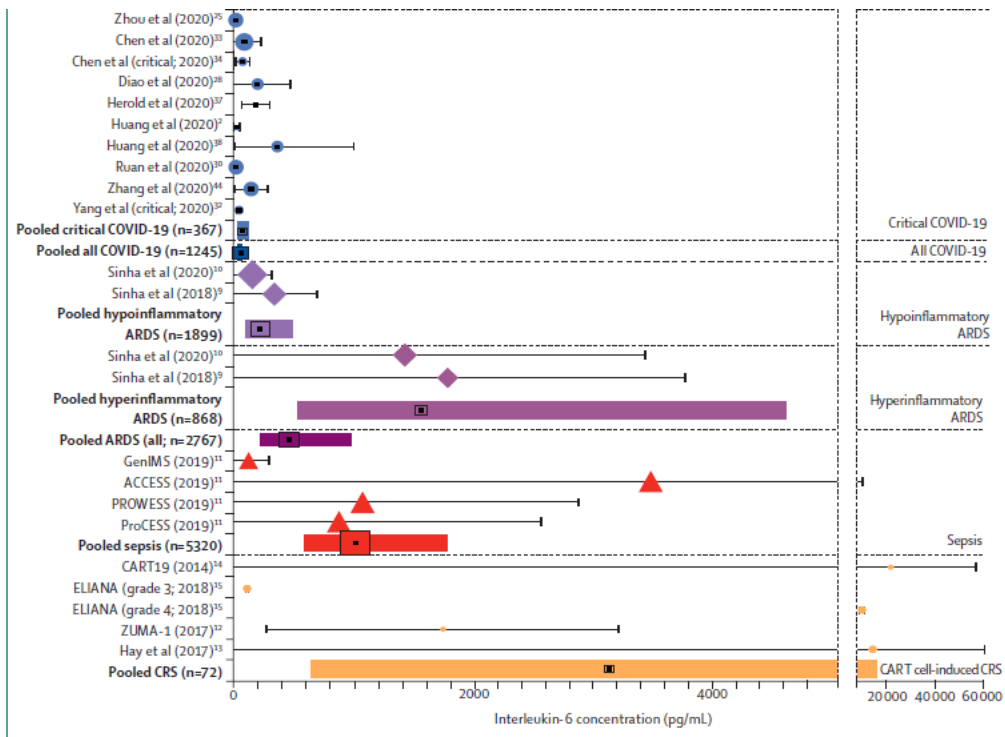


Figura 2: Concentraciones de interleuquina-6 en pacientes con COVID-19 frente a trastornos de comparación

(A) Estimación agrupada para cada trastorno. Los marcadores indican las estimaciones de puntos y barras de error indican 95% DE. (B) Para los estudios individuales, los marcadores indican medios de estudio y las barras de error indican desviaciones estándar. Los marcadores se dimensionan proporcionalmente al peso del registro del estudio en el análisis. Las estimaciones agrupadas están representadas por las barras. La marca negra en el centro de las barras indica la estimación del punto para la enfermedad. El ancho de la caja se escala de acuerdo con el número participantes, mientras que el ancho de la barra indica el IC del 95%. ARDS. Síndrome de dificultad respiratoria aguda de ARDS. CA. Receptor de antígeno carquinómico. CRS. Síndrome de Liberación de Citoquinas.

Citoquinas inflamatorias adicionales

La mayoría de las otras citoquinas eran comparativamente más bajas en COVID-19 (figura 3; apéndice 1 p 16). Por ejemplo, la concentración media de IL-8 (factor quimiotáctico de neutrófilos) fue de 22 pg/ml (95% IC 5–108 pg/mL) en pacientes con COVID-19, en comparación con 228 pg/ml en pacientes con sepsis (diferencia 206 pg/mL, 95% CI 15–1371 pg/mL; p-0.021) y 196 pg/ml en pacientes con SDRA hiperinflamatorio (diferencia 174 pg/mL, 5–1436 pg/mL; p-0.038). La concentración media de IL-8 en pacientes con el síndrome de liberación de citoquinas fue de 575 pg/ml; la diferencia entre la concentración media de IL-8 en pacientes con síndrome de liberación de citoquinas frente a COVID-19 fue estadísticamente significativo en el establecimiento de una amplia CI (diferencia 553 pg/mL, -47 a 47 502 pg/mL; p-0.11). Sin embargo, la estimación de la concentración de IL-8 en pacientes con SDRA hipoinflamatorio era de 32 pg/ml, similar a del COVID-19.

Se disponían de concentraciones de TNF para los cuatro estudios que examinan la sepsis (n-5320) y un estudio que examina el síndrome de liberación de citoquinas (n-16), y para diez estudios de COVID-19 (n-607 pacientes). Comparado con una concentración media de TNF de 5 x 0 pg/ml (2–3–10.7 pg/mL) en pacientes con COVID-19, la concentración media 34 x 6 pg/mL (20.0–59 x 9 pg/mL) en los pacientes con sepsis y 52 x 2 pg/ml (2.0–1390 pg/mL) en los pacientes con síndrome de liberación de citoquinas. Todos menos uno (92%) de los estudios de COVID-19 tuvieron una concentración media de TNF inferior a 10 pg/ml.

Se notificaron las concentraciones de IFN en siete estudios de COVID-19 (n-165) y sIL-2R en tres estudios de COVID-19 (n=335), y para dos estudios que examinan el síndrome de liberación de citoquinas (n= 24). La concentración de IFN no se elevó en los pacientes con COVID-19, con un promedio de 10 x 8 pg/ml, pero fue muy elevado en pacientes con síndrome de liberación de citoquinas, promediando 3722-1 pg/mL (diferencia 3711 pg/mL, 624–21 838 pg/mL; pág<0.0001).

La media de sIL-2R fue elevada en los pacientes con estaba elevado en pacientes con COVID-19, pero mucho menos tanto que en los pacientes con síndrome de liberación de citosinas (506 pg / mL vs 12 396 pg / mL; diferencia 11 890 pg / mL, 299-190 957 pg / mL; $p = 0 \cdot 032$).

Las concentraciones de IL-2 e IL-4 no estaban disponibles en ningún estudio de comparación entre los trastornos, pero se informó la concentración de IL-2 en 9 estudios de COVID-19 y las concentraciones de IL-4 en 10 estudios de COVID-19. Todos estos estudios reportaron estas citoquinas dentro de rango fisiológico.

Otros marcadores inflamatorios y de respuesta del huésped

Los reactantes de fase aguda estaban sustancialmente elevados en los pacientes con COVID-19 (figura 3; apéndice 1 p 16). Las concentraciones de PCR fueron comparables en pacientes con COVID-19 y pacientes con sepsis, y mayor en pacientes con síndrome de liberación de citoquinas.

Las concentraciones de dímero D estaban disponibles en estudios de COVID-19 y sepsis; estos estudios indicaron que los pacientes con COVID-19 tenían elevaciones de dímero D sustancialmente más altas que los pacientes con sepsis. Las concentraciones de ferritina y de LDH fueron notablemente más altas en pacientes con síndrome de liberación de citoquinas que en pacientes con COVID-19, pero no obstante, muy elevado en los pacientes con COVID-19. Por el contrario, las concentraciones de pro-calcitonina no fueron elevadas en lo pacientes con COVID-19 pero si en sepsis. La linfopenia absoluta y relativa fueron comunes en los pacientes con COVID-19, pero los datos no estaban disponibles en la comparación de los grupos. Informamos los resultados de marcadores adicionales en apéndice 1 (p. 16).

COVID-19 grave versus crítico versus otros trastornos

La concentración media combinada de IL-6 en los pacientes con COVID-19 crítico fue de 55.3 pg / mL, y no fue estadísticamente mayor que en pacientes con COVID-19 grave (media 37.3 pg / mL; $p = 0.94$; Figura 2). Esta concentración media combinada de IL-6 en pacientes con COVID-19 crítico fue nuevamente significativamente menor que en pacientes con todos los demás trastornos del comparador no COVID-19. La mayor parte del COVID-19. La concentración media de IL-6 entre los estudios de pacientes con COVID-19 crítico variaron de 22.3 pg / mL a 136.8 pg / mL, con seis de diez estudios reportando una concentración media de IL-6 menor que 100.0 pg / mL.

Otras medidas de citoquinas en el subgrupo de pacientes con COVID-19 crítico fueron similares a los observados en el análisis primario. Por el contrario, las anomalías de los biomarcadores no citoquinas parecían exagerados en el grupo con COVID-19 crítico versus grave (figura 3; apéndice 1, pág.18).

Pico de IL-6 en COVID-19 frente a otros trastornos

El tiempo de medición de la concentración de IL-6 para todos los estudios se muestra en el apéndice 1 (p 19). Entre los estudios de COVID-19 que informan de la concentración máxima de IL-6 (seis estudios, $n = 245$ pacientes), la concentración media de IL-6 fue de 61.3 pg/ml en los pacientes con COVID-19, significativamente inferior a la de los pacientes con sepsis, síndrome de liberación de citoquinas y SDRA hiperinflamatorio (apéndice 1 p 20). Los resultados fueron similares al comparar las concentraciones máximas de IL-6 en los pacientes con COVID-19 crítico solo (media de 78.1 pg/ml) con los de los otros trastornos.

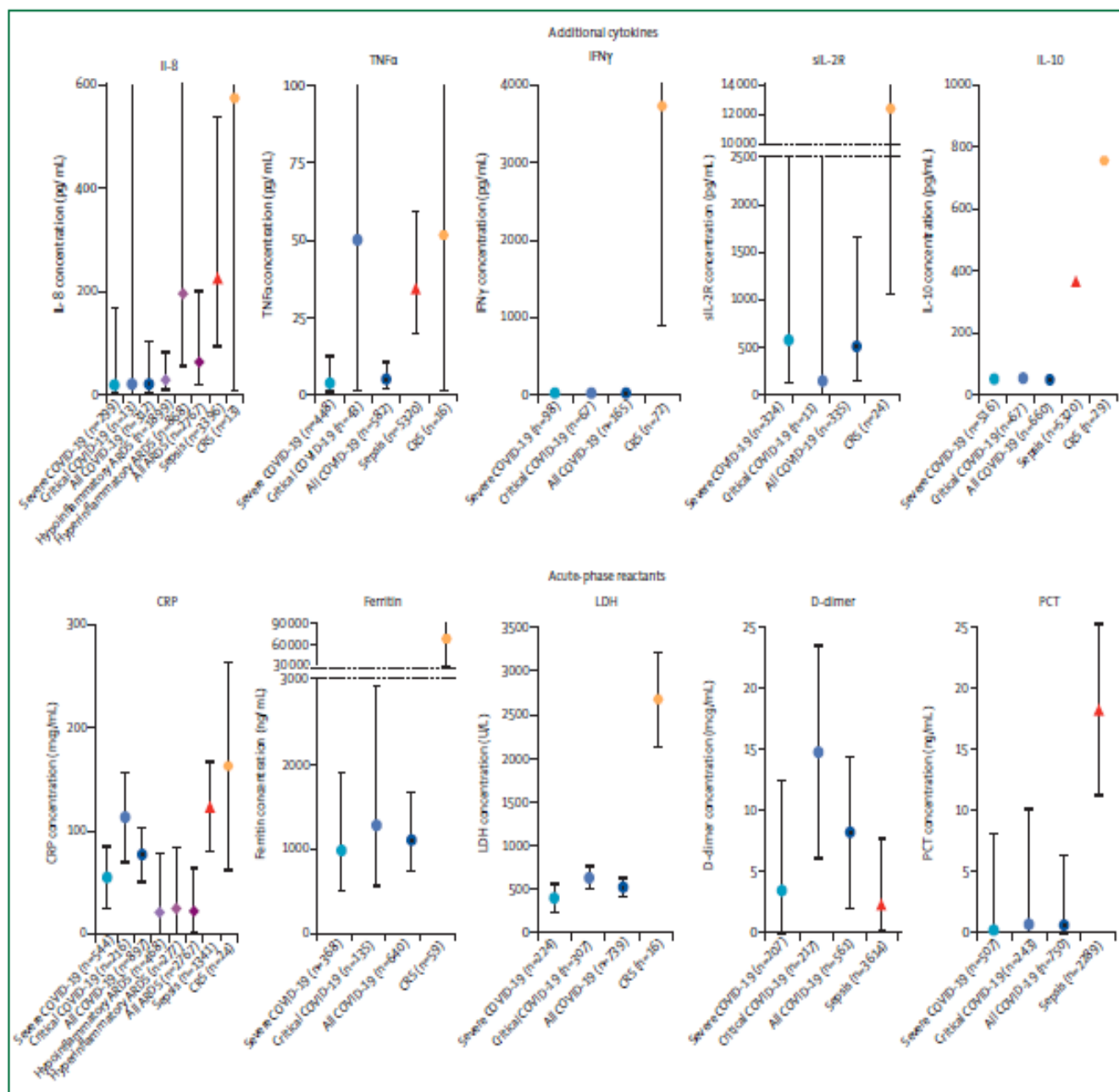


Figura 3: Citoquinas y biomarcadores adicionales en pacientes con COVID-19 frente a trastornos de comparación

La figura muestra las estimaciones medias agrupadas para análisis secundarios de citoquinas y marcadores inflamatorios. Los marcadores indican estimaciones de puntos y barras de error indican 95% DE. CRP= C reactiva. CRS= Síndrome de liberación de citoquinas. IFN= interferón- γ . Il= interleucina. LDH-lactato deshidrogenasa. PCT= pro-calcitonina. Receptor de interleucina-2 soluble= sIL-2R. TNF α = Factor de necrosis tumoral- α .

DISCUSIÓN

En esta Revisión Rápida de 25 estudios que reflejan 1245 pacientes con COVID-19 grave y crítico, las concentraciones séricas de IL-6 eran al menos un orden de magnitud menor que los notificados en estudios de pacientes con Síndrome de liberación de citoquinas inducida por células T asociado a CAR, sepsis y SDRA no COVID-19. Este hallazgo fue coherente a través de varios análisis de sensibilidad. La mayoría de las concentraciones de las otras citoquinas también mostraron una elevación leve en los pacientes con COVID-19 en comparación con los otros trastornos. En contraste, los marcadores inflamatorios no específicos aparecieron relativamente comparables entre COVID-19 y enfermedades no COVID-19. Estos

resultados se basan en un análisis preliminar en pacientes con COVID-19 frente a pacientes con SDRA no relacionados con COVID-19.⁴⁶

Patobiología del COVID-19

Nuestros resultados sugieren que el término tormenta de citoquinas no describe adecuadamente el entorno disfunción orgánica inducida por COVID-19. Los informes de autopsias notaron la afectación generalizada del SARS-CoV-2 a lo largo de diversos tejidos.⁴⁷

La linfopenia es común, como se informó aquí, y tiene valor pronóstico.^{1,48} Los linfocitos T son directamente susceptibles a la infección por SARS-CoV-2⁴⁹ y descienden en el COVID-19 clínico.^{22,28} En este contexto, vale la pena considerar que las menos pronunciadas elevaciones de citoquinas en COVID-19 podrían reflejar una respuesta inflamatoria regulada, o incluso inadecuada, a una infección viral abrumadora. Un predominantemente estado hipoinmune con el posterior (directamente) daño tisular mediado por el virus e inflamación desregulada es consistente con las aparentes anomalías clínicas y patológicas en el COVID-19 y las altas concentraciones de reactantes de fase aguda circulantes notificados aquí (figura 4).^{3,50}

A diferencia de las concentraciones de las citoquinas, se encontraron mayores elevaciones de varios reactantes de fase aguda y otros biomarcadores en pacientes con COVID-19. Las concentraciones del dímero D fueron 5 veces mayores en los pacientes con COVID-19 crítico que en pacientes con sepsis, sugiriendo que las asociaciones reportadas entre el dímero D y la gravedad en COVID-19 son una marca distintiva. Aunque la inferencia de predicción está fuera del alcance del presente estudio, la capacidad del dímero D y de la pro-calcitonina para discriminar COVID-19 de otras causas infecciosas de dificultad respiratoria podrían justificar una mayor exploración.

Es importante destacar que, aunque la mortalidad se beneficia con el tratamiento con dexametasona en la práctica clínica,⁵¹ es difícil causalmente atribuir este beneficio a la supresión de la IL-6. De la miríada de efectos de los glucocorticoides relevantes para las enfermedades críticas (por ejemplo, inotropía, vasoconstricción en el más del 60% de pacientes con COVID-19 en estado crítico y que requieren tratamiento vasopresor¹), quizás el más relevante es la capacidad de los corticoesteroides para suprimir la fibrosis de aparición tardía que provoca daños pulmonares irreversibles en el SDRA.⁵² En particular, el gran efecto en el ensayo RECOVERY de la dexametasona fue impulsado enteramente por los pacientes que fueron aleatorizados más de 7 días después de la aparición de los síntomas.⁵¹

Patobiología del SDRA

Debido a que surge de una serie de causas precipitantes, el SDRA se asocia con numerosos procesos. El centro de su patogénesis es un insulto que conduce a la lesión epitelial pulmonar y endotelial. La medida en que estas lesiones son observadas puede depender del sitio de insulto. Por ejemplo, marcadores circulantes de lesiones epiteliales son más elevados en pacientes con causas directas (por ejemplo, neumonía, aspiración) que en aquellos con causas indirectas (por ejemplo, pancreatitis) de SDRA. Por el contrario, las causas indirectas se asocian con concentraciones más altas de marcadores de lesiones endoteliales.⁵³

La distinción entre los fenotipos de SDRA hipoinflamatorio e hiperinflamatorio, que difieren sobre la base del perfil inflamatorio sistémico, han sido bien identificados. El fenotipo hiperinflamatorio está asociado a concentraciones elevadas de IL-6, IL-8, receptor soluble TNF 1, pero menores concentraciones de proteína C.

En los pacientes con COVID-19, las contribuciones relativas de las lesiones endoteliales y epiteliales siguen siendo desconocidas. Dado que la neumonitis viral es una causa directa de lesión, se podría prever que la lesión epitelial debería ser predominante. Numerosos estudios post mortem en pacientes con COVID-19 identifican daño alveolar difusos en los pacientes con enfermedad grave.^{54,55} Sin embargo, estos estudios también describen daño endotelial grave y la coagulopatía característicos de la microvasculatura pulmonar.^{54,55} Estos estudios requieren una interpretación cautelosa porque están sujetos a sesgo de selección y los tamaños de la muestra son pequeños. En una perspectiva exploratoria, el

estudio del febotipo hiperinflamatorio del SDRA fue observado entre el 11 y el 20% de los pacientes con COVID-19 frente al 35% de los pacientes con SDRA no COVID-19.⁵⁶ La constatación corrobora los resultados de este meta-análisis, lo que sugiere que las respuestas inflamatorias circulantes son generalmente más bajas en los pacientes con COVID-19 que en los pacientes con SDRA hiperinflamatorio.

Patobiología de la sepsis

La sepsis se define como la disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta del huésped desregulada a la infección.⁵⁷ El síndrome tiene diversas causas infecciosas y sustratos, que probablemente subyacen a la gran heterogeneidad en sus manifestaciones. Los eventos precisos biológicos que precipitan la transición de la respuesta inmune del huésped de regulada a desregulada siguen siendo desconocidas. El *sine qua non* de la sepsis es la disfunción orgánica, a menudo alejada de la fuente infecciosa. Las anomalías incluyen shock con vasodilatación, SDRA, coagulopatía y disfunciones renal, hepática, microcirculatoria, y endocrina. La disfunción inmune es otra señal de característica de la sepsis, pero conceptualizar esta disfunción como una hiperinflamación es probablemente demasiado simplista. Mientras que las concentraciones inflamatorias de citoquinas son a menudo excepcionalmente altas, la sepsis también se asocia con inmunosupresión marcada por el agotamiento de las células T, disminución de la respuesta de los neutrófilos a las citoquinas, y deterioro de la inmunidad innata con la fagocitosis celular y la eliminación de los patógenos.⁵⁸ Las citoquinas elevadas junto con el deterioro de la función de efector es un patrón consistente con la resistencia periférica observada en múltiples ejes endocrinos en la sepsis. Por lo tanto, si la elevación de las citoquinas inflamatorias en la sepsis reflejan una respuesta conducida, un marcada, o incluso adaptativa a la enfermedad sigue siendo desconocida.

Preguntas sin respuesta sobre el papel mecanicista de las elevaciones de citoquinas se comparten entre la sepsis y el Covid-19. Sin embargo, a pesar de las concentraciones de citoquinas, ex vivo estimulado las células mononucleares de la sangre de los pacientes con COVID-19 produjeron la mitad tanto de TNF y IFN, como lo hicieron las células de los pacientes con sepsis y pacientes con enfermedad crítica sin infección.⁵⁹ Por lo tanto, la inmunosupresión podría ser aún más pronunciado en pacientes con COVID-19 que la supresión paradójica observada con frecuencia en sepsis.^{58,59} La capacidad de aclaramiento innato de microorganismos no se ha investigado en los pacientes con COVID-19 todavía, y es probablemente una pregunta clave para los estudios futuros, dado el alto riesgo de infección secundaria entre los pacientes en UCI.

Patobiología del síndrome de liberación de citoquinas inducida por células T CAR

A diferencia de la sepsis y el SDRA, la el síndrome de liberación de citoquinas inducido por células T CAR tiene una fisiopatología bien definida. Después de la infusión, las células T CAR encuentran al antígeno específico, lo que lleva a la activación, proliferación y lisis de las células diana con liberación de citoquinas inflamatorias.⁶⁰⁻⁶² La infusión de células T CAR se asocia con fiebre, hipotensión, coagulopatía y, en casos graves, la disfunción multiorgánica que puede incluir neurotoxicidad reversible. En la mayoría de los pacientes, el síndrome de liberación de citoquinas se desarrolla poco después de la infusión y se resuelve en la semana siguiente con cuidados de apoyo solo o en asociación con el tratamiento con tocilizumab o corticoesteroides.^{60,62-64} Sin embargo, el síndrome de liberación de citoquinas severo o prolongado se asocia con extraordinariamente altas concentraciones séricas de citoquinas inflamatorias, incluyendo IFN, IL-6, IL-10, IL-15 y receptor TNF p55, y quimioquinas, como IL-8.⁶⁰ La resolución inmediata de la fiebre y, a menudo, hipotensión después de la administración de tocilizumab sugiere que la IL-6 contribuye a la patobiología del síndrome de liberación de citoquinas inducida por células T CAR, aunque faltan pruebas aleatorias. Los estudios de laboratorio sugieren que los monocitos y macrófagos son la principal fuente de IL-6 después de la terapia de células T CAR. La liberación de IL-1 parece preceder al de IL-6, por lo que la orientar a la señalización de la IL-1 podría mitigar o prevenir la liberación de citoquinas.^{65,66} Las concentraciones de ferritina aumentan sustancialmente en los pacientes con síndrome de liberación grave de citoquinas, lo que podría significar la activación de macrófagos.

Las elevaciones en ferritina, CRP y citoquinas como IL-6 en los pacientes con COVID-19 han estimulado comparaciones con el síndrome de liberación de citoquinas asociado a células T CAR. Sin embargo, las concentraciones comparativamente bajas de IL-6 en pacientes con COVID-19 limita la analogía con el síndrome de liberación de citoquinas. Por el contrario, las bajas concentraciones de IL-6 y la alta ferritina en los pacientes con COVID-19 son de hecho consistentes con la linfocitosis hemofagocítica o con un síndrome de activación de macrófagos.⁶⁷ Sin embargo, las analogías se ven nuevamente limitadas por la ausencia de elevaciones de IFN δ en pacientes con COVID-19. Algunos de los investigadores han propuesto inmunosubfenotipos de COVID-19, por el cual algunos pacientes muestran la llamada inmuno-parálisis y otros un patrón similar al síndrome de activación de macrófagos.⁶⁸ Bajo este paradigma, el fenotipo similar al síndrome de activación de macrófagos representa una minoría (<15%) de pacientes.⁶⁸ Datos insuficientes de alta calidad sobre los patrones de citoquinas en la linfocitosis hemofagocítica o el síndrome de activación de macrófagos en un formato propicio para el análisis impidieron la inclusión de estos diagnósticos en nuestra revisión.

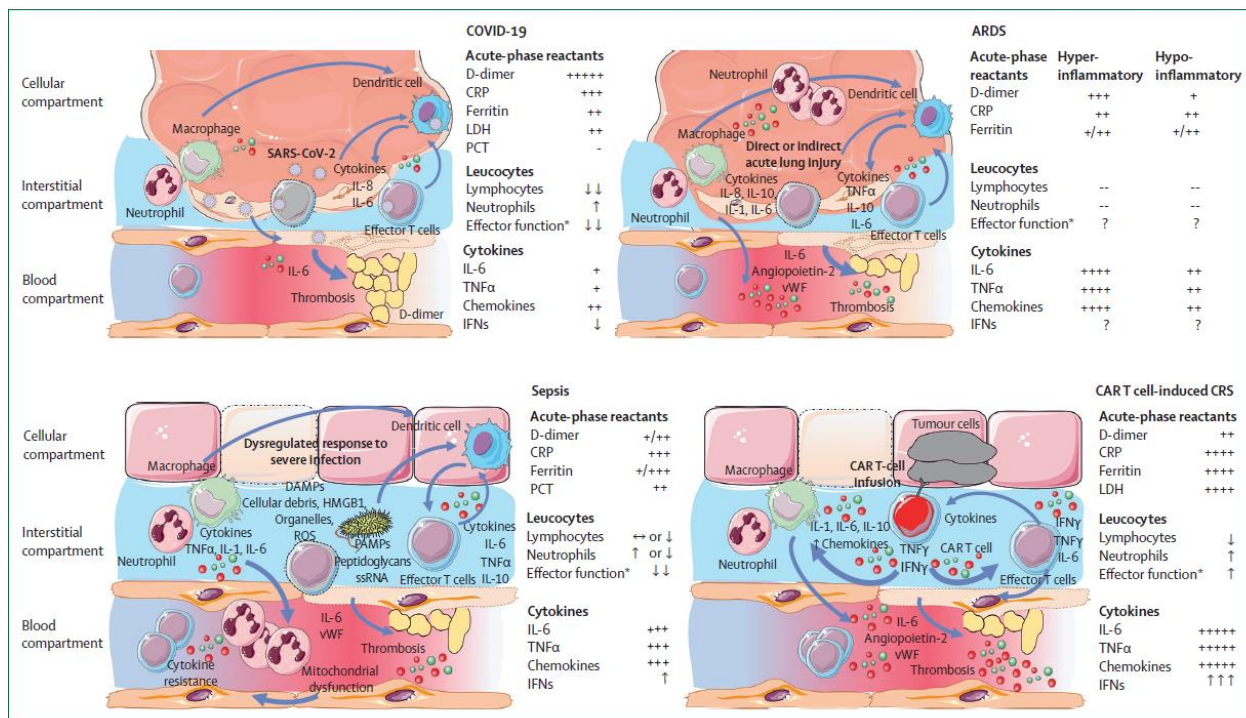


Figure 4: Mechanistic comparison of inflammatory processes in patients with COVID-19 versus ARDS, sepsis, and CART cell-induced CRS. ARDS=acute respiratory distress syndrome. CART T cell-induced CRS=chimeric antigen receptor T cell-induced cytokine release syndrome. CRP=C-reactive protein. DAMPs=damage-associated molecular patterns. IFN=interferon. IL=interleukin. LDH=lactate dehydrogenase. PAMPs=pathogen-associated molecular patterns. PCT=procalcitonin. ROS=reactive oxygen species. SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. ssRNA=single-stranded RNA. vWF=von Willebrand factor. *Effector function measured by ex vivo functional assays.

Implicaciones para la investigación y la práctica clínica

Los resultados de nuestra revisión sistemática y meta-análisis plantean preocupaciones sobre el uso generalizado fuera de etiqueta de los bloqueantes de citoquinas en el tratamiento de COVID-19 antes de que los resultados de los ensayos aleatorizados estén disponibles. El bloqueo no ha sido eficaz en pacientes con sepsis y SDRA, en quienes las concentraciones de citoquinas inflamatorias son mucho más elevadas. La elevación de IL-6 podría tener un papel en la activación endotelial y precipitación de una trombosis pulmonar mediada por inmunidad, por lo cual los ensayos podrían finalmente mostrar que el tratamiento con anti-citoquinas es beneficioso en algunos pacientes con COVID-19.⁶⁹

Sin embargo, el uso sin trabas de estos agentes en la ausencia de pruebas aleatorias parece prematuro. Nosotros tenemos en cuenta que las guías IDSA de los Estados Unidos recomiendan no usar tocilizumab en pacientes con COVID-19 con SDRA asociado fuera del contexto de un ensayo clínico,⁷⁰ pero los antagonistas de IL-6 y de IL-1, sin embargo, han sido ampliamente administrados a casi el 20% de los pacientes con COVID-19 en UCI en algunos estudios¹.

El intenso enfoque en el bloqueo de citoquinas ha atraído una inversión sustancial. Tal enfoque podría haber incurrido en alguna oportunidad en desalentar la exploración clínica de otras hipótesis, como la terapia inmunosupresora.

Hay al menos 20 ensayos de varios antagonistas de IL-6 para COVID-19 registrado en ClinicalTrials.gov. En contraste, hay un único ensayo para la IL-7 recombinante, que ha sido eficaz en ensayos aleatorizados previos de casos graves de enfermedades virémicas. Solo hay cuatro ensayos de interferones a pesar de la evidencia de que la inhibición de la señalización de IFN-1 es un mecanismo intrínseco de la evasión inmune por SARS-CoV-2. Una única prueba de todos los agentes bloqueantes de CTLA-4 y PD-1 o PD-L1 está registrada (NCT04335305), en el que los pacientes son aleatorizados a pembrolizumab (un inhibidor de los puntos de control) y tocilizumab juntos versus tratamiento estándar.

Limitaciones del estudio

Nuestra revisión sistemática y meta-análisis tiene importantes limitaciones. Primero, los criterios para COVID-19 grave probablemente seleccionen una población que esté menos gravemente enferma que la población de pacientes con SDRA no COVID-19, porque no todos los pacientes ingresaron en UCI. Sin embargo, muchos de los pacientes con COVID-19 grave cumplen los criterios de Berlín para el SDRA, todos cumplen los criterios clínicos para la sepsis, y todos exhiben disfunción orgánica consistente con síndrome de liberación de citocinas de grado 3 o superior^{8,57}. Además, la comparación del COVID-19 crítico solo con los otros trastornos no COVID-19 arrojó resultados similares.

En segundo lugar, en muchos casos, las distribuciones de biomarcadores violó muchos de los supuestos empleados por los enfoques de modelado bioestadístico, haciendo que los análisis complejos. Sin embargo, las diferencias entre COVID-19 y los trastornos de comparación son lo suficientemente grandes como para ser visualmente obvios sin pruebas formales de hipótesis estadísticas, y varios análisis de sensibilidad no pudieron impugnar la estabilidad del análisis primario. Sin embargo, nuestro conjunto completo de datos está disponible en el apéndice 2 para permitir las estrategias de pruebas de estrategias alternativas.

En tercer lugar, nuestro análisis consideró solo una concentración de IL-6 por estudio. Para COVID-19, usamos la concentración máxima de IL-6 cuando los estudios informaron concentraciones múltiples, mientras que para la sepsis y el SDRA, utilizamos la concentración de IL-6 de inscripción, que era generalmente la registrada menos de 24 a 48 h después de la presentación. Por lo tanto, podríamos haber subestimado las diferencias en las concentraciones de citoquinas entre estos trastornos. Incluso al comparar solo las concentraciones máximas de IL-6 en los pacientes con COVID-19 con los de los otros trastornos, las elevaciones de IL-6 fueron sustancialmente menores en los pacientes con COVID-19.

Cuarto, porque tocilizumab es un receptor antagonista, su administración podría haber aumentado las concentraciones medidas en algunos de los estudios al examinar el síndrome de liberación de citoquinas.¹³⁻¹⁵ El grado de la elevación de IL-6 inducida por el tratamiento parece ser una enfermedad variable, con pequeños aumentos reportados en la artritis reumatoide (30 pg / mL) y grandes aumentos en la enfermedad de Castleman (540 pg / mL) 14 días después de la administración.⁷¹ El tocilizumab probablemente afecta la concentración de IL-6 también en el síndrome de liberación de citocinas.⁷² Sin embargo, la elevación reactiva en la concentración de IL-6 después del tocilizumab solo no explica las marcadas diferencias en otras concentraciones de citoquinas entre los pacientes con síndrome de liberación de citoquinas y los pacientes con COVID-19.

Quinto, mientras que los estudios que examinan el COVID-19 y el síndrome de liberación de citoquinas son recientes, los que examinan la sepsis y el SDRA se extienden por un período más largo de tiempo y cambios seculares en los procedimientos de medición de citoquina podrían haber afectado los resultados.

Finalmente, la notificación de citoquinas distintas de IL-6 fue variable, limitando nuestra capacidad para hacer todos los análisis secundarios designados.

Conclusiones y direcciones futuras

Aunque las concentraciones de citocinas están elevadas en pacientes con COVID-19 grave y crítico, el grado de citocinemia es notablemente menor que la observada en otros trastornos asociados con citocinas elevadas. Dados estos hallazgos, el descriptor de tormenta de citoquinas es un mecanismo problemáticos y alternativos de COVID-19, vale la pena considerar la disfunción orgánica inducida.

Varios ensayos aleatorios en curso determinarán si el bloqueo de citoquinas (por ejemplo, tratamientos dirigidos contra IL-6 o IL-1) puede mejorar los resultados en los pacientes con COVID-19 grave y crítico. Por el contrario, los tratamientos inmunoactivadores (por ejemplo interferones, IL-7 o inhibición del punto de control) merecen una investigación, pero hay relativamente pocos ensayos registrados. Más ampliamente, las características inmunes del COVID-19 siguen sin resolverse en gran medida.

La profundización del entendimiento patobiológico de la infección por SARS-CoV-2 grave y la respuesta del huésped que provoca debe ser priorizado. La implementación de estudios mecanistas anidados dentro de ensayos aleatorios ofrece una importante vía para que los científicos básicos exploren la biología del COVID-19 dentro de experimentos clínicamente relevantes, mientras que también se prueben la eficacia y la seguridad de las terapias potenciales. Los marcadores circulantes pueden, en última instancia, ayudar a discriminar diagnósticos y generar hipótesis. Sin embargo, se necesita precaución al dibujar inferencias sobre los procesos subyacentes que tales marcadores reflejan y sus posibles roles causales en enfermedad. Incluso cuando nuevos modelos de enfermedades y terapias ganan tracción, desafiar las suposiciones es esencial y el escepticismo es saludable.

REFERENCIAS

- 1 Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* 2020; **395**: 1763–70.
- 2 Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; **395**: 497–506.
- 3 Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* 2020; **395**: 1517–20.
- 4 England JT, Abdulla A, Biggs CM, et al. Weathering the COVID-19 storm: lessons from hematologic cytokine syndromes. *Blood Rev* 2020; published online May 15. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100707>.
- 5 Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020; **368**: 473–74.
- 6 WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446> (accessed Sept 9, 2020).
- 7 National Health Commission of China. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia. <https://www.chinadaily.com.cn/pdf/2020/1.Clinical.Protocols.for.the.Diagnosis.and.Treatment.of.COVID-19.V7.pdf> (accessed Sept 9, 2020).
- 8 Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; **307**: 2526–33.
- 9 Sinha P, Delucchi KL, Thompson BT, McAuley DF, Matthay MA, Calfee CS. Latent class analysis of ARDS subphenotypes: a secondary analysis of the statins for acutely injured lungs from sepsis (SAILS) study. *Intensive Care Med* 2018; **44**: 1859–69.

- 10 Sinha P, Delucchi KL, McAuley DF, O’Kane CM, Matthay MA, Calfee CS. Development and validation of parsimonious algorithms to classify acute respiratory distress syndrome phenotypes: a secondary analysis of randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2020; **8**: 247–57.
- 11 Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. *JAMA* 2019; **321**: 2003–17.
- 12 Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CART-cell therapy in refractory large B-Cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017; **377**: 2531–44.
- 13 Hay KA, Hanafi LA, Li D, et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy. *Blood* 2017; **130**: 2295–306.
- 14 Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014; **371**: 1507–17.
- 15 Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-Cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018; **378**: 439–48.
- 16 Tricco AC, Antony J, Zarin W, et al. A scoping review of rapid review methods. *BMC Med* 2015; **13**: 224.
- 17 Leisman DE, Harhay MO, Lederer DJ, et al. Development and reporting of prediction models: guidance for authors from editors of respiratory, sleep, and critical care journals. *Crit Care Med* 2020; **48**: 623–33.
- 18 Lederer DJ, Bell SC, Branson RD, et al. Control of confounding and reporting of results in causal inference studies. Guidance for authors from editors of respiratory, sleep, and critical care journals. *Ann Am Thorac Soc* 2019; **16**: 22–28.
- 19 Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol* 2014; **14**: 135.
- 20 Higgins JT, J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, Welch V. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, 2nd edn. Chichester: John Wiley & Sons, 2019.
- 21 Harrell FE. Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis, 1st edn. New York, NY: Springer-Verlag, 2001.
- 22 Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; **71**: 762–86.
- 23 Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020; **130**: 2620–29.
- 24 Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; **180**: 934–43.
- 25 Zhou F, Yu T, Du R, 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**: 1054–62.
- 26 Zhang B, Zhou X, Zhu C, et al. Immune phenotyping based on the neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG level predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *Front Mol Biosci* 2020; **7**: 157.
- 27 Cai Q, Huang D, Ou P, et al. COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province, China. *Allergy* 2020; **75**: 1742–52.

- 28 Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol* 2020; **11**: 827.
- 29 Gao Y, Li T, Han M, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol* 2020; **92**: 791–96.
- 30 Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020; **46**: 846–48.
- 31 Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 Cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; **71**: 769–77.
- 32 Yang Y, Shen C, Li J, et al. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* 2020; **146**: 119–27.e4.
- 33 Chen J, Fan H, Zhang L, et al. Retrospective Analysis of clinical features in 101 death cases with COVID-19. *medRxiv* 2020; published online March 17. <https://doi.org/10.1101/2020.03.09.20033068> (preprint).
- 34 Chen X, Zhao B, Qu Y, et al. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *Clin Infect Dis* 2020; published online April 17. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa449>.
- 35 Fu S, Fu X, Song Y, et al. Virologic and clinical characteristics for prognosis of severe COVID-19: a retrospective observational study in Wuhan, China. *medRxiv* 2020; published online April 6. <https://doi.org/10.1101/2020.04.03.20051763> (preprint).
- 36 Gritti G, Raimondi F, Ripamonti D, et al. Use of siltuximab in patients with COVID-19 pneumonia requiring ventilatory support. *medRxiv* 2020; published online April 3. <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20048561> (preprint)
- 37 Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* 2020; **146**: 128–36.e4.
- 38 Huang Y, Yang R, Xu Y, Gong P. Clinical characteristics of 36 non-survivors with COVID-19 in Wuhan, China. *medRxiv* 2020; published online March 5. <https://doi.org/10.1101/2020.02.27.20029009> (preprint).
- 39 Liu J, Li S, Liu J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine* 2020; **55**: 102763.
- 40 Liu T, Zhang J, Yang Y, et al. The role of interleukin-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *EMBO Mol Med* 2020; **12**: e12421.
- 41 Shi Y, Tan M, Chen X, et al. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. *Immunology* 2020; **160**: 261–68.
- 42 Wan S, Yi Q, Fan S, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *medRxiv* 2020; published online Feb 12. <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021832> (preprint).
- 43 Xu Y, Li Y-r, Zeng Q, et al. Clinical characteristics of SARS-CoV-2 pneumonia compared to controls in Chinese Han population. *medRxiv* 2020; published online March 10. <https://doi.org/10.1101/2020.03.08.20031658> (preprint).

- 44 Zhang B, Zhou X, Qiu Y, et al. Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19. *PLoS One* 2020; **15**: e0235458.
- 45 Zhang H, Wang X, Fuz Z, et al. Potential factors for prediction of disease severity of COVID-19 patients. *medRxiv* 2020; published online March 23. <https://doi.org/10.1101/2020.03.20.20039818> (preprint).
- 46 Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a “cytokine storm” relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med* 2020; published online June 30. <https://doi.10.1001/jamainternmed.2020.3313>.
- 47 Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; **383**: 590–92.
- 48 Tan L, Wang Q, Zhang D, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther* 2020; **5**: 33.
- 49 Wang X, Xu W, Hu G, et al. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Mol Immunol* 2020; **17**: 894.
- 50 Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med* 2020; **46**: 1105–08.
- 51 Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—preliminary report. *N Engl J Med* 2020; published online July 17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
- 52 Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2019; **5**: 18.
- 53 Calfee CS, Janz DR, Bernard GR, et al. Distinct molecular phenotypes of direct vs indirect ARDS in single-center and multicenter studies. *Chest* 2015; **147**: 1539–48.
- 54 Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; **383**: 120–28.
- 55 Schaller T, Hirschtühl K, Burkhardt K, et al. Postmortem examination of patients with COVID-19. *JAMA* 2020; **323**: 2518.
- 56 Sinha P, Calfee CS, Cherian S, et al. Prevalence of phenotypes of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with COVID-19: a prospective observational study. *Lancet Respir Med* 2020; published online Aug 27. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30366-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30366-0).
- 57 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; **315**: 801–10.
- 58 Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2013; **13**: 862–74.
- 59 Remy KE, Mazer M, Striker DA, et al. Severe immunosuppression and not a cytokine storm characterizes COVID-19 infections. *JCI Insight* 2020; **5**: 140329. 60 Hay KA, Hanafi LA, Li D, et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy. *Blood* 2017; **130**: 2295–306.
- 61 Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood* 2016; **127**: 3321–30.

- 62 Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014; **124**: 188–95.
- 63 Teachey DT, Lacey SF, Shaw PA, et al. Identification of predictive biomarkers for cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor t-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Discov* 2016; **6**: 664–79.
- 64 Park JH, Rivière I, Gonen M, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018; **378**: 449–59.
- 65 Giavridis T, van der Stegen SJC, Eyquem J, Hamieh M, Piersigilli A, Sadelain M. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. *Nat Med* 2018; **24**: 731–38.
- 66 Norelli M, Camisa B, Barbiera G, et al. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells. *Nat Med* 2018; **24**: 739–48.
- 67 Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 2014; **383**: 1503–16.
- 68 Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell* 2020; **181**: 1036–45.e9.
- 69 McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgwood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol* 2020; **2**: e437–45.
- 70 Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020; published online April 27. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa478>.
- 71 Nishimoto N, Terao K, Mima T, Nakahara H, Takagi N, Takeuchi T. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood* 2008; **112**: 3959–64.
- 72 Chen F, Teachey DT, Pequignot E, et al. Measuring IL-6 and sIL-6R in serum from patients treated with tocilizumab and/or siltuximab following CAR T cell therapy. *J Immunol Methods* 2016; **434**: 1–8.

