Medicina Intensiva 50 (2026) 502254

medicina intensiva

http://www.medintensiva.org/

REVISIÓN

Síndrome de liberación de citocinas y síndrome hemofagocítico asociados a inmunoterapia: una revisión narrativa

Eric Mayor-Vázquez[a,b,k], **Elena Cuenca Fito**[c,k,*], **Pilar Marcos-Neira**[d,e,k], **Cándido Díaz-Lagares**[f,g,k], **Carme Gomila-Sintes**[h,k], **Noelia Albalá**[i,k], **Alejandra García-Roche**[f,g,k] y **Pedro Castro**[a,b,j,k]

[a] *Hospital Clínic Barcelona (HCB), Barcelona, España*
[b] *Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona, Barcelona, España*
[c] *Complexo Hospitalario Universitario de Ourense (CHUO), Ourense, España*
[d] *Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España*
[e] *Facultat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España*
[f] *Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España*
[g] *Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, España*
[h] *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España*
[i] *Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España*
[j] *Institut d'investigacions biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España*
[k] *Grupo de Trabajo en Hemostasia, Hematología y Oncología Crítica (GTHHOC), Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMICYUC), España*

Recibido el 1 de marzo de 2025; aceptado el 29 de mayo de 2025
Disponible en Internet el 30 de junio de 2025

PALABRAS CLAVE
Oncología;
Hematología;
Inmunoterapia;
Síndrome de liberación de citocinas;
Síndrome hemofagocítico;
Linfohistiocitosis hemofagocítica

Resumen En los últimos años se ha producido un incremento de pacientes afectos por enfermedades oncohematológicas en los países desarrollados, secundario a la mejora en las tasas de supervivencia y la calidad de vida. Este aumento ha generado una mayor necesidad de asistencia de los mismos en los servicios de medicina intensiva (SMI), principalmente debido a complicaciones relacionadas con inmunosupresión, la toxicidad del tratamiento o complicaciones derivadas del propio cáncer. La inmunoterapia ha transformado el tratamiento del cáncer, pero puede causar efectos secundarios graves como el síndrome de liberación de citocinas y el síndrome hemofagocítico, los cuales a menudo requieren ingreso en los SMI. Esta revisión busca expandir el conocimiento y las estrategias de manejo de estas complicaciones en los SMI.
© 2025 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: ecuencafito@gmail.com (E. Cuenca Fito).

https://doi.org/10.1016/j.medin.2025.502254
0210-5691/© 2025 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

KEYWORDS
Oncology;
Hematology;
Immunotherapy;
Cytokine release syndrome;
Hemophagocytic syndrome;
Hemophagocytic lymphohistiocytosis

Cytokine release syndrome and hemophagocytic syndrome associated with immunotherapy: A narrative review

Abstract In recent years, there has been an increase in the number of patients affected by oncohematologic diseases in developed countries due to the improved survival rates and quality of life. This increase has generated a greater need for care in intensive care units (ICU), mainly due to complications related to immunosuppression, treatment toxicity or complications derived from cancer itself. Immunotherapy has transformed cancer treatment, but it can cause serious side effects such as cytokine release syndrome and hemophagocytic syndrome, which often require ICU admission. This review seeks to expand knowledge and management strategies for these complications in the ICU.
© 2025 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

Clásicamente, el tratamiento médico antineoplásico se ha basado en la capacidad citotóxica de la quimioterapia y la radioterapia para destruir las células tumorales. En los últimos años, el desarrollo de la inmunoterapia ha supuesto un cambio de paradigma[1].

La inmunoterapia se basa en la potenciación del sistema inmune del paciente para que sea capaz de destruir las células neoplásicas. Dentro de este grupo de tratamiento incluimos:

- Los inhibidores de puntos de control inmunitarios (*checkpoint inhibitors*, en inglés), fármacos que a través de su efecto «desinhiben» los linfocitos T del paciente, facilitando que puedan reconocer y destruir las células tumorales.
- Terapia de transferencia de células T: tratamiento en el que se extraen del paciente células inmunitarias activas contra el cáncer, que tras un proceso de selección o modificación genética para reconocer de forma específica las células tumorales, son cultivadas e infundidas en el paciente. Pertenecen a este grupo de terapias las células T modificadas mediante la adición de un receptor antigénico quimérico (CAR) y los linfocitos infiltrantes de tumor (TIL).
- Los anticuerpos monoclonales, biespecíficos o triespecíficos, proteínas creadas en el laboratorio a partir de las fracciones variables de inmunoglobulinas que reconocen simultáneamente antígenos tumorales y antígenos de los linfocitos T, facilitando el reconocimiento e interacción entre las células T del sistema inmune del paciente y las células tumorales, favoreciendo su destrucción.
- Los fármacos inmunomoduladores, sustancias que intensifican la respuesta inmunitaria del paciente contra el cáncer[2].

Sin embargo, la inmunoterapia no está exenta de problemas, generalmente derivados de la presencia de un sistema inmune «hiperactivo». Algunos de sus efectos adversos son potencialmente mortales y pueden necesitar ingreso en el servicio de medicina intensiva (SMI), donde deberán seguir un abordaje multidisciplinar. Dentro de estos efectos destacan, por su frecuencia y potencial gravedad, el síndrome de liberación de citocinas (CRS; del inglés *cytokine release syndrome*)[3] y el síndrome hemofagocítico o linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH; del inglés *hemophagocytic lymphohistiocytosis*)[4]. Estos síndromes comparten mecanismos fisiopatológicos y manifestaciones clínicas, pero tienen algunas diferencias en presentación y tratamiento.

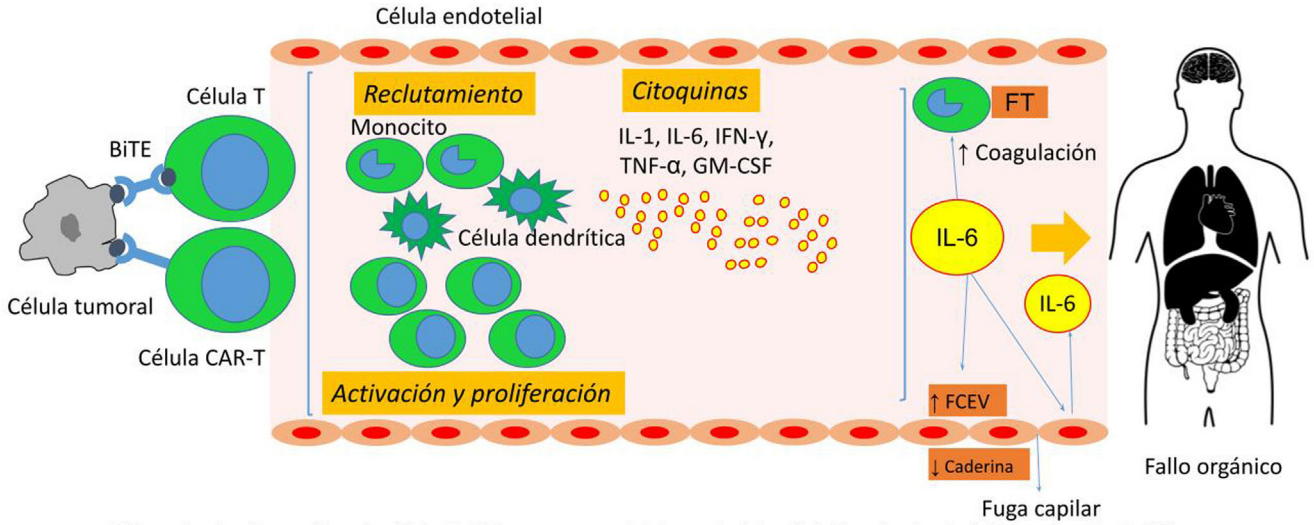
El propósito de esta revisión es ampliar el conocimiento y las estrategias diagnósticas y terapéuticas de estas situaciones en el SMI.

Síndrome de liberación de citocinas

El CRS es una respuesta suprafisiológica que se produce tras la administración de alguna forma de inmunoterapia que tenga como efecto la activación de las células T (endógenas o infundidas) y/o de otras células del sistema inmune, especialmente los macrófagos[5]. Se caracteriza por la presencia de fiebre, que con frecuencia se acompaña de hipotensión y/o insuficiencia respiratoria. El CRS se asocia fundamentalmente al tratamiento con células CAR-T y anticuerpos bi-/triespecíficos, aunque también se han publicado casos aislados tras el tratamiento con otras formas de inmunoterapia[3].

Factores de riesgo y fisiopatología

El desarrollo del CRS en los pacientes tratados con células CAR-T es muy frecuente, con una incidencia entre el 48-93% en los diferentes estudios, y entre el 3-48% para el CRS grave. La frecuencia en los pacientes tratados con anticuerpos biespecíficos es algo menor (7-72 y 17-29%, respectivamente)[6]. La gran variación en la frecuencia observada en los distintos estudios depende, no solo de las diferencias en los tratamientos administrados y el contexto clínico del paciente, sino de los diferentes sistemas de estadificación empleados hasta 2019[7]. Los pacientes tratados con células CAR-T con frecuencia precisarán ingreso en los SMI debido al desarrollo del CRS. Dos estudios multicéntricos, uno europeo[8] y otro americano[9], han descrito una tasa de ingreso en los SMI del



BiTe: activador biespecífico de células T, CAR: receptor antigénico quimérico, IL-1: interleucina 1, IL-6: interleucina 6, IFN-γ: interferon gamma, TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa, GM-CSF: factor estimulante de colonias de los granulocitos y monicitos, FT: factor tisular, FCEV: Factor de crecimiento del endotelio vascular.

Figura 1 Fisiología del síndrome de liberación de citocinas (CRS). BiTe: activador biespecífico de células T; CAR: receptor antigénico quimérico; FCEV: Factor de crecimiento del endotelio vascular; FT: factor tisular; IFN-γ: interferon gamma; IL-1: interleucina 1; IL-6: interleucina 6; GM-CSF: factor estimulante de colonias de los granulocitos y monicitos; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa.
Fuente: adaptado de: García Roche A, et al.[26].

27 y del 35%, respectivamente, siendo las manifestaciones más frecuentes la hipotensión (70%) y la insuficiencia respiratoria (10%)[8]. La mortalidad en los SMI fue inferior al 5% en ambos estudios.

Se han identificado diversos factores de riesgo para el desarrollo del CRS, algunos intrínsecos a la enfermedad del paciente (carga tumoral, tipo de tumor, presencia de inflamación basal, trombocitopenia previa al tratamiento o elevación precoz de citocinas) y otros directamente relacionados con el tratamiento administrado (en la terapia CAR-T influirá el tipo de constructo, la dosis celular infundida, el grado de expansión y el protocolo de linfodeplección administrado)[10–13].

Las células CAR-T son linfocitos T del paciente a los que se les ha añadido un receptor quimérico ex vivo que les permite reconocer de forma específica un antígeno tumoral y activarse posteriormente gracias a la presencia de moléculas co-estimuladoras[13]. Por otro lado, Los anticuerpos bi- y tri-específicos, se unen en un extremo a un antígeno de la célula tumoral y en el otro al CD3 presente en los linfocitos T, poniendo de esta manera en estrecho contacto a los linfocitos T del paciente con las células tumorales, facilitando su identificación y destrucción[14].

El reconocimiento de las células neoplásicas por parte de las células CAR-T y de los anticuerpos bi- y tri-específicos conduce a la activación de las células T, que producen citocinas efectoras como interferón-γ (IFN-γ), factor de necrosis tumoral-α (TNF-α), y factor estimulante de colonias de los granulocitos y monocitos (GM-CSF), estimulando su proliferación y el reclutamiento de otras estirpes celulares del sistema inmune, incluyendo linfocitos B, células NK, monocitos, macrófagos y células dendríticas, lo que se traduce, a su vez, en la liberación de múltiples citocinas[15–18]. La destrucción de las células tumorales contribuiría al cuadro de forma secundaria mediante la liberación de sus propias citocinas y la exposición de patrones moleculares asociados a daños (DAMPs) que serían reconocidos por los macrófagos, amplificando la respuesta[17]. De todos los mediadores implicados en el CRS, las interleucinas 1 y 6 (IL-1 e IL-6), jugarían un papel central en su fisiopatología[19], tal como se ha puesto de manifiesto en diversos estudios animales[20] y clínicos[21].

Como consecuencia de esta respuesta inmunoinflamatoria excesiva, se produce una activación endotelial, del complemento, de la cascada de la coagulación y un aumento de la permeabilidad capilar, lo que puede conducir a una disfunción multiorgánica. Entre otros, se produce un aumento de la producción del factor de crecimiento endotelial, lo que internaliza la caderina endotelial, proteína estructural que media la adhesión celular, generando un estado de fuga capilar. El endotelio activado contribuye asimismo a la producción de IL-6, amplificando la respuesta[15,22–26] (fig. 1).

Sintomatología

El CRS se caracteriza por la presencia de fiebre y síntomas constitucionales. Con frecuencia se acompaña de hipotensión (67%) y/o insuficiencia respiratoria (20%)[27], aunque puede asociarse a disfunción orgánica a múltiples niveles (incluyendo digestivo, hepático, renal, cardiaco, cutáneo y hematológico). Las manifestaciones neurológicas se consideran una entidad diferenciada conocida como síndrome neurotóxico asociado a células inmunoefectoras (ICANS, por sus siglas en inglés)[5]. El cuadro aparece en los primeros 14 días tras la infusión de las células CAR-T[28], aunque suele iniciarse durante los primeros 5-7 días[17]; mientras que en los pacientes tratados con anticuerpos específi-

Tabla 1 Gradación del CRS

Parámetro	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Fiebre (Tª < 38 °C) con	Sí	Sí	Sí	Sí
Hipotensión (PAS < 90 mmHg)	No	Respondedora a fluidoterapia (sin requerimiento de vasopresores)	Con requerimiento de un vasopresor (con o sin vasopresina)	Con requerimiento de múltiples vasopresores (excluyendo la vasopresina)
y/o				
Hipoxemia (PaO_2 < 80 mmHg)	No	Oxígeno de bajo flujo (< 6 l/min)	Oxígeno de alto flujo (> 6 l/min)	Presión positiva (ventilación mecánica no-invasiva o invasiva)

CRS: síndrome de liberación de citocinas; mmHg: milímetros de mercurio; PaO_2: presión arterial de oxígeno; PAS: presión arterial sistólica; Tª: temperatura.
Fuente: adaptado de: Lee DW, et al.[5].

cos el inicio es más precoz debido a las diferencias en su farmacocinética[29]. Existe una gran variación en la gravedad del cuadro, pudiendo manifestarse desde un cuadro gripal, con fiebre y síntomas constitucionales, hasta un fracaso multiorgánico que lleve al fallecimiento del paciente[5].

Diagnóstico

Su diagnóstico se basa en la presencia de un cuadro clínico compatible tras la administración de determinadas terapias inmunes y en la exclusión de otras etiologías, principalmente infecciones[30], el síndrome de lisis tumoral[28], la progresión de la enfermedad hematológica[30] o la HLH[31].

De cara al manejo de los pacientes es importante utilizar un sistema de estadificación, validado a nivel internacional. Durante los primeros años de desarrollo de las terapias avanzadas coexistieron una gran diversidad de sistemas de gradación[19,32–34], lo que dificultó la comparación en la gravedad del CRS en los diferentes estudios realizados. Desde el año 2019, existen unos criterios unificados propuestos por la *American Society for Trasplantation and Cellular Therapy* (ASTCT)[5], donde se propone estadificar el CRS en 4° en función de la presencia de fiebre, hipotensión y/o hipoxemia (tabla 1).

En el sistema de gradación propuesto por la ASTCT debemos tener en cuenta que la fiebre, hipotensión y/o hipoxemia no pueden ser atribuibles a otra causa que no sea el CRS. El grado del CRS está determinado por el evento de mayor gravedad, no siendo influido por las toxicidades orgánicas específicas. En los pacientes con CRS que han recibido tratamiento antipirético y/o anticitocinas (p. ej., tocilizumab o esteroides), la fiebre deja de ser requerida para la estadificación. En estos casos, la gravedad del CRS vendrá determinada por la hipotensión y/o hipoxemia[5].

Tratamiento

El tratamiento del CRS requiere un abordaje holístico y multidisciplinar, realizándose diferentes medidas en función de la estadificación[11,13,35–37] (fig. 2).

CRS grado 1: Se recomienda su manejo en planta de hematología, realizando un tratamiento de soporte convencional (medicación antitérmica y fluidoterapia). Se debe realizar el diagnóstico diferencial con otros síndromes, especialmente con procesos infecciosos, iniciándose tratamiento antibiótico empírico (con espectro antipseudomónico) y continuando el profiláctico recomendado en función del tipo de inmunoterapia que el paciente esté recibiendo. Si el paciente presenta fiebre persistente de más de 24 h y tiene un alto riesgo de evolución desfavorable (edad avanzada, comorbilidad importante y/o alteración bioquímica grave), o no presenta mejoría en las primeras 72 h, se debe valorar la administración precoz de tocilizumab intravenoso (iv) 8 mg/kg (infusión de una hora sin premedicación, hasta un máximo 800 mg por dosis; máximo 3 dosis en 24 h y un máximo de 4 dosis). El tocilizumab se une a los receptores de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas e inhibe la señalización mediada por ambos[35–37]. Si existe un alto riesgo de desarrollo de neurotoxicidad se recomienda administrar una dosis única de 10 mg de dexametasona iv al administrar el tocilizumab.

CRS grado 2: Se debe alertar al SMI para la realización de una valoración inicial en planta de hematología y decidir conjuntamente si precisa traslado. Como medidas de soporte se recomienda administrar oxígeno de bajo flujo (para mantener SpO_2 > 90%) y reanimar con fluidos para mantener una presión arterial sistólica (PAS) > 90 mmHg y diastólica (PAD) > 60 mmHg. Debido al riesgo elevado de síndrome de fuga capilar y/o síndrome de distrés respiratorio agudo se debe ser prudente con la administración de fluidos, y se aconseja la monitorización hemodinámica para individualizar la reanimación. Se debe iniciar tocilizumab, y en caso de falta de mejoría clínica, se puede iniciar pauta con dexametasona iv 10 mg/cada 6-8 h[11,35–37].

CRS grado 3: Se recomienda el traslado del paciente al SMI (si no fue trasladado con anterioridad), iniciar soporte con fármacos vasopresores, si la presión arterial media (PAM) es inferior a 65 mmHg, administrar oxígeno mediante terapia de alto flujo y/o ventilación mecánica no-invasiva (para mantener SpO_2 > 90%) e iniciar tratamiento con dexametasona iv 10 mg/cada 6 h (si no se había iniciado previamente). Se mantendrá el corticoide durante 1-3 días y/o hasta que el CRS disminuya hasta un grado 1[11,13,35–37]. Se puede considerar mantener tocilizumab iv cada 8 h (hasta un máximo de 4 dosis). En caso de refractariedad, se recomienda

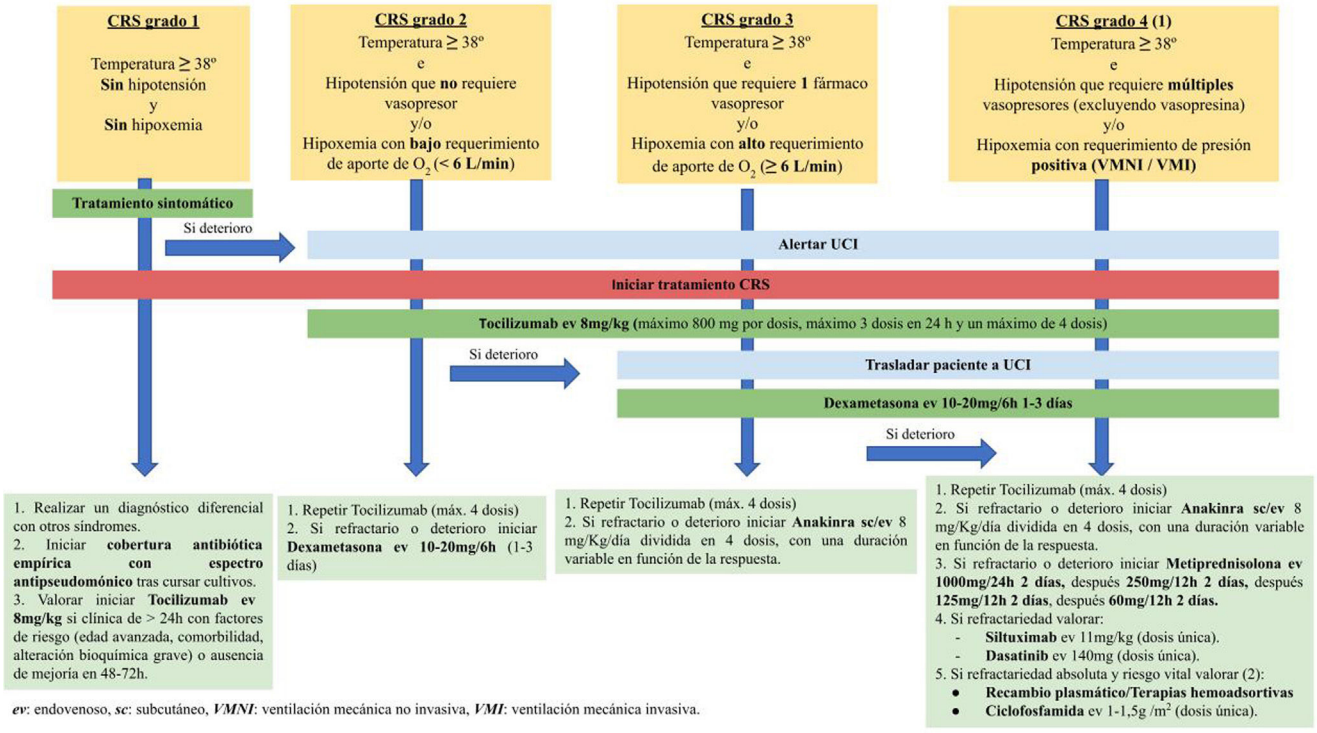


Figura 2 Algoritmo manejo del CRS. ev: intravenoso; sc: subcutáneo; VMI: ventilación mecánica invasiva; VMNI: ventilación mecánica no invasiva.
Fuente: elaboración propia.

aumentar dosis de dexametasona endovenosa a 20 mg/6 h (durante 1-3 días)[35] y valorar inicio de anakinra subcutánea (sc) 8 mg/kg/día dividida en 4 dosis (duración variable en función de la respuesta)[13,36]. El anakinra inhibe competitivamente la unión de la IL-1 α y IL-1β al receptor de tipo I de la interleucina-1. También se puede valorar la adición de tiamina 500 mg E.V. cada 8 h (primeras 72 h) seguida de 500 mg/cada 24 h (hasta resolución del CRS)[37].

CRS grado 4: El manejo debe realizarse en el SMI en todos los casos. Se recomienda intensificar el soporte vasoactivo y respiratorio e incrementar la dosis de dexametasona iv a 20 mg /6 h/durante 3 días, retirando progresivamente en 3-7 días si mejora el CRS. En caso de refractariedad, se debería iniciar una pauta con metilprednisolona iv 1.000 mg/cada 24 h/durante 2 días, seguida de 250 mg/12 h/durante 2 días, 125 mg/12 h/durante 2 días y, finalmente, 60 mg/12 h/durante 2 días (con posterior suspensión)[13,36].

Algunos pacientes pueden presentar CRS grave (grados 3-4) refractario al tratamiento recomendado (persistente o progresivo a pesar del uso óptimo de tocilizumab y corticoides)[38]. En estos casos, la evidencia científica es escasa.

En este sentido, la bibliografía aporta datos positivos de distintas intervenciones, pero no se puede descartar un sesgo de publicación. Se han ensayado con buenos resultados fármacos inmunomoduladores como anakinra[39], siltuximab[40], ruxolitinib[41], emapalumab[42] o etanercept[43]. Con el que existe mayor experiencia es con anakinra, que en caso de pacientes con edema se recomienda su administración iv (en lugar de sc). Otra posibilidad es el uso de tratamientos que bloquean de manera reversible (dasatinib)[44] o irreversible (ciclofosfamida)[45] el CAR-T. También se han descrito respuestas favorables a terapias extracorpóreas como la hemofiltración[46], la hemadsorción[47] o el recambio plasmático[48].

Es también fundamental descartar otras condiciones que pudieran ser o bien un diagnóstico alternativo o bien un factor contribuyente, principalmente la infección/sepsis, el HLH asociado a la inmunoterapia o la progresión de la enfermedad oncológica de base.

Además, mientras esperamos que el paciente responda a los tratamientos iniciados, deberá realizarse el tratamiento de soporte de la disfunción multiorgánica. Sin existir unas recomendaciones específicas, parece lógico pensar, dada su fisiopatología, que las guías de monitorización y tratamiento del shock séptico refractario podrían aplicar en estos pacientes[49].

Síndrome hemofagocítico asociado a terapia celular inmunoefectora

El síndrome hemofagocítico, también denominado HLH, es un síndrome caracterizado por una activación desmesurada de linfocitos T y macrófagos que conduce a un estado hiperinflamatorio sistémico y de hemofagocitosis. Distinguimos 2 tipos:

- *Primaria (pHLH)*: Asociada a pacientes pediátricos. Es una enfermedad genética autosómica recesiva, causada por variantes en los genes que regulan la función de las célu-

las T citotóxicas y las células NK, o por defectos en la regulación del inflamasoma. Dichas alteraciones provocarán que haya una regulación negativa insuficiente de la respuesta inflamatoria.

- *Secundaria (sHLH):* Se refiere al síndrome clínico que se presenta en ausencia de un defecto hereditario identificable en la citotoxicidad. Es la causa principal en adultos y se ha categorizado según los desencadenantes subyacentes:
  - o Infecciones: El más frecuente, y puede ser causado por virus, bacterias, parásitos u hongos.
  - o Neoplasias malignas: Principalmente los linfomas no-Hodgkin, y en menor medida por leucemias agudas y el linfoma de Hodgkin.
  - o Enfermedades reumatológicas: Se asocia sobre todo con la enfermedad de Still, el lupus o las vasculitis. En estos casos, se suele denominar síndrome de activación macrofágica (MAS, por sus siglas en inglés).
  - o Relacionadas con el tratamiento con terapias con células inmunoefectoras (IEC-HS, del inglés *Immune Effector Cell-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-Like Syndrome*): síndrome hiperinflamatorio secundario a terapia CAR-T o fármacos bi-/triespecíficos activadores de células T. Es a este concretamente al que nos referimos en el presente manuscrito.
  - o Otros: Trastornos metabólicos, yatrogenia (posterior a una cirugía o a la administración de una vacuna, entre otros), postraumatismo[4,31,50].

Factores de riesgo y fisiopatología

El IEC-HS se presenta por un defecto en los mecanismos de inhibición de la inflamación que desencadena una liberación descontrolada de IFN-γ que activa a los macrófagos produciendo hemofagocitosis y una liberación de citocinas inflamatorias (ferritina, TNF-α, e IL-6, entre otras). Esta situación produce una respuesta inflamatoria exagerada que contribuye al daño tisular y al fallo multiorgánico (fig. 3).

Debido a que nos centraremos en el HLH secundario al tratamiento con terapias con células inmunoefectoras a partir de ahora nos referiremos al síndrome como IEC-HS.

En el IEC-HS, las células inmunoefectoras se activan al reconocer el antígeno que presentan las células tumorales. Esto conduce a la lisis de las mismas y a la expansión de la población celular inmunoefectora, con la consiguiente proliferación y liberación de citocinas de forma sostenida. Existen factores de riesgo para el desarrollo de IEC-HS asociados a la propia enfermedad hematológica (carga tumoral, dinámica de proliferación o mecanismos de resistencia inmune), al tratamiento (antígeno objetivo, co-estimuladores o dosis celular) e intrínsecos al paciente (inflamación basal, inmunosupresión, citopenias o predisposición genética)[4,31,50]. El IEC-HS y el CRS comparten pues mecanismos fisiopatológicos. De hecho, habitualmente el IEC-HS está precedido por un CRS, aunque no siempre, siendo difícil establecer cuando se produce el cambio, dado que también pueden compartir manifestaciones clínicas como la fiebre, la hipotensión y la hipoxemia. Sin embargo, en la IEC-HS existen alteraciones características[50].

Sintomatología

La presentación clínica típica del IEC-HS es la fiebre asociada con linfoadenopatías, hepato- y/o esplenomegalia. A nivel analítico, son frecuentes las citopenias y la elevación de transaminasas y, alteraciones más específicas como la elevación de ferritina, triglicéridos, receptor soluble de IL-2, disminución del fibrinógeno y la presencia de hemofagocitosis en distintos órganos, sobre todo médula ósea e hígado[50].

Los pacientes afectos de IEC-HS suelen requerir de ingreso en el SMI debido a insuficiencia respiratoria aguda y/o *shock* distributivo. Otras causas de ingreso frecuentes son el fracaso renal agudo, la encefalopatía, el fallo hepático agudo, las complicaciones hemorrágicas o el fallo multiorgánico[4,31,50–53].

La mortalidad en el SMI de los pacientes que presentan HLH en general varía entre el 40-70%[51–53]. Los factores asociados con la mortalidad son la edad, la presencia de hemofagocitos en el aspirado de médula ósea, el fallo multiorgánico al ingreso o el incremento del SOFA-Score durante la estancia en el SMI[50].

Diagnóstico

Es imprescindible sospechar la HLH para diagnosticarla. Debido a su elevada mortalidad, un diagnóstico precoz es vital. No existen unos criterios universalmente aceptados para el diagnóstico de la sHLH, aunque existen escalas como la HLH-2004 y el H-Score ampliamente difundidas, sin una validación en los pacientes críticos[54–56] (tabla 2).

El 2018 Neepalu et al.[34] publicaron unos nuevos criterios para diagnosticar la IEC-HS, que posteriormente en 2023 Hines et al.[31] ampliaron (incluyendo el diagnóstico de HLH). Para el diagnóstico de IEC-HS es imprescindible una elevación de la ferritina sérica (> 2 veces el límite superior de normalidad o el valor basal a la infusión y/o rápido ascenso) asociado a manifestaciones clínicas típicas: toxicidad hepática grado ≥ 3 (incremento de bilirrubina, AST o ALT > 5 veces el límite superior de normalidad), citopenias (de nueva aparición, empeoramiento de las presentes o refractarias) con al menos una línea de grado 4 según la CTCAE[57], hipofibrinogenemia (< 150 mg/dl) y hemofagocitosis tisular. Otras manifestaciones clínicas pueden ser LDH elevada, alteraciones en la coagulación, hiperbilirrubinemia directa, esplenomegalia de nueva aparición, fiebre, neurotoxicidad, manifestaciones pulmonares (hipoxia, infiltrados pulmonares, edema pulmonar), insuficiencia renal (de nueva aparición), hipertrigliceridemia (nivel en ayunas > 265 mg/dl o ≥ 3 mmol/l).

En función de la sintomatología el IEC-HS puede clasificarse en cinco grados[31]:

- *Grado 1:* Asintomático o síntomas leves. Requiere observación. No requiere tratamiento.
- *Grado 2:* Síntomas leves o moderados. Requiere tratamiento.
- *Grado 3:* Síntomas graves, como hipotensión, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal o sangrado. Requiere tratamiento urgente.

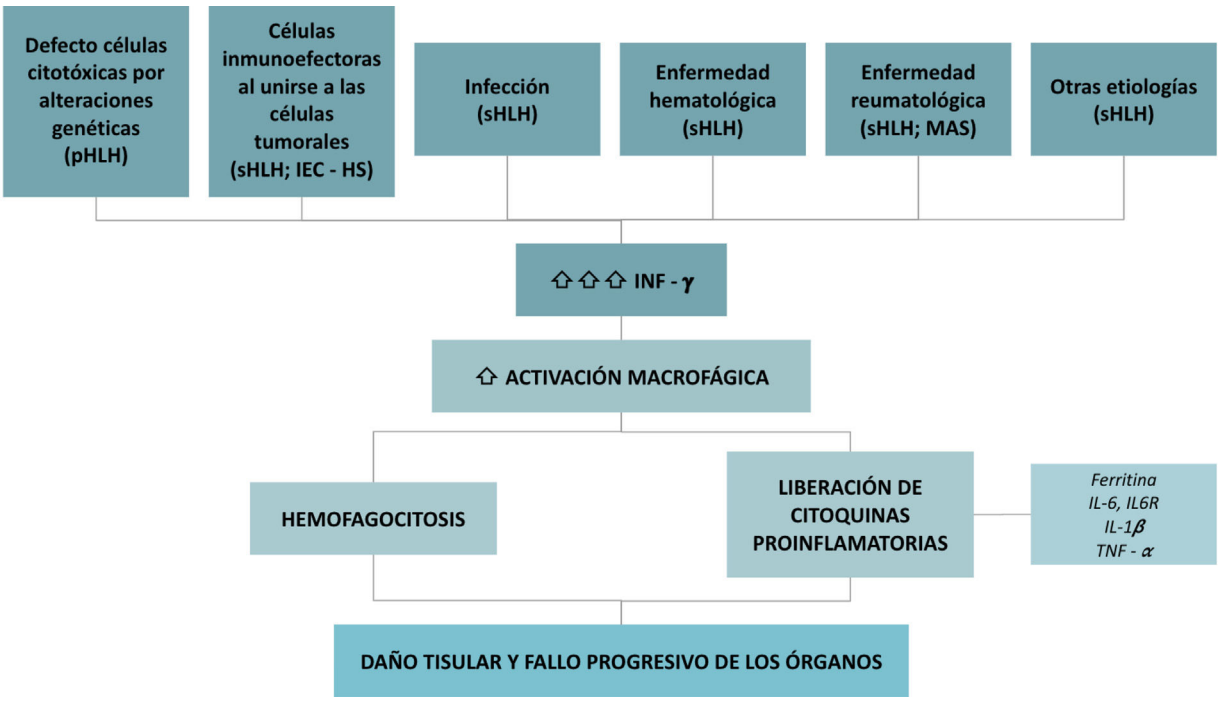


Figura 3 Fisiopatología de la HLH.
Fuente: elaboración propia.

- *Grado 4:* Síntomas que ponen en peligro la vida del paciente (mayor disfunción que en el grado 3). Se requiere de una intervención inmediata.
- *Grado 5:* Muerte.

A diferencia del CRS, la gradación no influye directamente en el tipo de tratamiento establecido, sino únicamente en la rapidez de la intervención requerida.

El diagnóstico precoz es vital. Se deben descartar otras etiologías como la progresión de la hemopatía maligna de base, la aparición de un nuevo proceso neoplásico y/o la existencia de un proceso infeccioso. Ante la sospecha de un IEC-HS se deberá monitorizar estrechamente al paciente, con determinaciones diarias de ferritina, LDH, fibrinógeno, transaminasas, bilirrubina y creatinina. Si existe hipofibrinogenemia, se recomienda mantener valores superiores a 150 mg/dl[58] y/o valorar su funcionalidad mediante un test viscoelástico.

Tratamiento

El tratamiento consistirá en tratamiento inmunomodulador (etiológico) y tratamiento de soporte multiorgánico.

Respecto al tratamiento inmunomodulador específico, cabe considerar que habitualmente el IEC-HS irá asociado a sintomatología del CRS o ICANS, por lo que probablemente el paciente ya habrá recibido tratamiento con tocilizumab 8 mg/kg iv y corticoterapia.

En caso de sospecha de progresión del CRS a IEC-HS, aunque la evidencia es escasa, el fármaco sugerido como primera línea es el anakinra. No existe consenso en cuanto a la dosis a administrar: podrían utilizarse de forma segura dosis altas de anakinra (> 200 mg/día iv) en forma de 100-200 mg/cada 6-12 h iv en los casos graves, con una respuesta posiblemente superior a dosis bajas (100-200 mg/día sc)[60]. Dicho tratamiento puede ir asociado a corticoides (dexametasona 10 mg/6 h iv)[31,59]. En algunas series de casos, el tratamiento con anakinra duró hasta 7 días[61].

Algunos autores prefieren no alargar el tratamiento con anakinra en el tiempo y, en caso de no objetivar mejoría en 48 h (clínica y bioquímica con determinaciones de triglicéridos e IL-2), sugieren cambiar a otra estrategia como ruxolitinib. Se trata de un inhibidor selectivo de las quinasas asociadas a Janus (JAK) JAK1 y JAK2, que median la transducción de señales de varias citocinas y factores de crecimiento que son importantes para la hematopoyesis y para la función inmune. Ruxolitinib suprime la sobreestimulación macrofágica que caracteriza el IEC-HS en modelos murinos[62,63]. La dosis sugerida es de 0,3 mg/kg/día vía oral, distribuido en dos dosis (10 mg/kg/cada 12 h, para un adulto de 70 kg)[31], aunque será necesario el ajuste de dosis si se administra conjuntamente a fármacos inhibidores del CYP450.

Otras opciones terapéuticas que pueden considerarse son:

- Etopósido: Inhibidor de la topoisomerasa-II que induce eficazmente daño al ADN y posterior apoptosis en células inmunitarias hiperactivadas. Se ha utilizado ampliamente para el tratamiento del HLH, habitualmente a dosis de 75-100 mg/m^2/cada 4-7 días[58,64].
- Citarabina intratecal (100 mg) con o sin hidrocortisona intratecal (50-100 mg) si existe ICANS asociado[58].
- Emapalumab: Anticuerpo monoclonal humano dirigido contra el IFN-γ. Es la primera terapia aprobada por la FDA para la pHLH (pendiente de aprobación en Europa)[65].

Tabla 2 Criterios HLH-2004 y HScore para el diagnóstico de sHLH

Criterios HLH-2004, de Henter et al.[7]		HScore, de Fardet et al.[8,9] HScore ≥ 169 sugiere HLH (Se 93%; Sp 86%)		
Criterio 1	Diagnóstico molecular	Criterio	Resultado	Valor
Criterio 2	Debe cumplir 5/8 siguientes:	Inmunosupresión (VIH o tratamiento inmunosupresor)	No	0
	1. Fiebre		Sí	18
	2. Esplenomegalia	Fiebre	< 38,4 °C	0
	3. Citopenias ≥ 2 líneas en sangre periférica:		38,4-39,4 °C	33
			> 39,4 °C	49
	• Hb < 9,2 g/dl	Organomegalias	Ninguna	0
	• Leucocitos < 5×10^9/l		Bazo o hígado	23
	• Plaquetas < 110×10^9/l		Bazo e hígado	38
	4. Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia:	Citopenias (Hb < 9,2 g/dl; Leucocitos < 5×10^9/l; Plaquetas < 110×10^9/l)	0-1 serie	0
	• Triglicéridos > 265 mg/dl			
	• Fibrinógeno < 150 mg/dl			
	5. Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos		2 series	24
			3 series	34
	6. Baja o nula actividad células NK (laboratorio referencia local)	Ferritina	< 2.000 ng/ml	3
			2.000-6.000 ng/ml	35
	7. Ferritina ≥ 500 mg/l		> 6.000 ng/ml	50
	8. CD25 receptor soluble IL-2 ≥ 2.400 U/ml	Triglicéridos	<132,7 mg/dl	0
			132,7-354 mg/dl	44
			> 354 mg/dl	64
		Fibrinógeno	> 250 mg/dl	0
			≤ 250 mg/dl	30
		AST	< 30 UI/l	0
			≥ 30 UI/l	19
		Hemofagocitosis	No	0
			Sí	35

AST: aspartato aminotransferasa; Hb: hemoglobina.
Fuente: adaptado de: Henter JI, et al.[55].

- Un reciente ensayo clínico multicéntrico (fase 2, no aleatorizado) demostró el beneficio de la asociación de ruxolitinib (0,3 mg/kg/día/durante 5 días) con doxorrubicina (25 mg/m^2, en el día 1), etopósido (100 mg/m^2, en el día 1) y metilprednisolona (2 mg/kg/día, en los días 1 y 5 de tratamiento) para el tratamiento de rescate del IEC-HS[66].

Diagnóstico diferencial con la sepsis

Las infecciones y sepsis son frecuentes en los pacientes tratados con inmunoterapia, con cifras entre el 10-40% de los casos (especialmente en los primeros días postinfusión)[8,67,68].

El diagnóstico diferencial entre el CRS y sepsis es complejo porque comparten signos y síntomas (fisiopatología similar), temporalidad y factores de riesgo[69]. Por ello, es imprescindible la toma de muestras microbiológicas, realizar estudios de imagen ajustados a la clínica del paciente e iniciar la antibioterapia empírica (con espectro antipseudomónico) de manera precoz. En el estudio de las posibles causas infecciosas deberemos tener en cuenta el contexto epidemiológico del paciente, ya que frecuentemente nos encontramos ante pacientes con neoplasias hematológicas activas, neutropénicos y colonizados por gérmenes multirresistentes (tabla 3).

La distinción entre la sepsis y el CRS, desde un punto de vista clínico, es prácticamente imposible, pues comparten características comunes. No obstante, existen algunas diferencias que pueden ayudar en el diagnóstico diferencial. Por un lado, el CRS suele ser discretamente más precoz[8,67,70], y existen perfiles de determinados marcadores de citocinas o biomarcadores de disfunción endotelial que podrían ayudar en el futuro a distinguir estas entidades, permitiendo un tratamiento más dirigido[70–74].

Perspectivas de futuro

La inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento oncoespecífico, siendo esperable que se pueda utilizar en un futuro próximo en numerosas enfermedades neoplásicas y no-neoplásicas. Asociado a un mejor conocimiento de la fisiopatología, se están evaluando nuevas estrategias de tratamiento profiláctico y curativo de las toxicidades asociadas mediante la identificación de biomarcadores predictivos de toxicidades, que ayuden también en el diagnóstico diferencial del cuadro del CRS con los procesos sépticos. Además, el creciente uso de estas terapias hace «previsible» una

Tabla 3 Principales etiologías infecciosas en la población oncohematológica

Infección/sepsis		Elementos diferenciales con el CRS
Bacterias	*P. aeruginosa, Staphylococcus aureus, Campylobacter, Fusobacterium, mycoplasma, Chlamydia, Legionella, Streptococcus pneumoniae, Salmonella typhi, Rickettsia, Brucella, Ehrlichia, Borrelia burgdorferi, Mycobacterium tuberculosis* o *Mycobacterium kansasii*	• Tratar de localizar el foco de la infección, guiarse por los resultados de los cultivos y las pruebas de imagen • Iniciar tratamiento antibiótico empírico, sobre todo en pacientes neutropénicos • Se acostumbra a tratar de forma simultánea con la terapia anti-CRS
Virus	Virus de Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus, virus influenza, diversos virus herpes, adenovirus, parvovirus B19, enterovirus, virus de la hepatitis A, B y C, rubéola, sarampión, parotiditis, VIH, dengue, coronavirus	
Hongos	*Candida, cryptococcus, Pneumocystis, Histoplasma, Aspergillus, Fusarium*	
Parásitos	*Plasmodium falciparum* o *vivax, Toxoplasma, Babesia, Strongyloides* o *Leishmanina*	

CRS: síndrome de liberación de citocinas; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.
Fuente: elaboración propia.

incidencia cada vez mayor de cuadros de seudoprogresión tumoral (CARTiPP, por sus siglas en inglés), descritas hasta ahora principalmente después del tratamiento con inhibidores de los puntos de control inmunitarios, y que suponen un reto para diferenciar el paciente que responde al tratamiento del que no lo hace y, por tanto, diferenciar aquel paciente con mayores probabilidades de sobrevivir si presenta complicaciones que requieren soporte vital[37].

El desarrollo de CAR-T alogénicos, el desarrollo de CAR-T autólogos biespecíficos, o la asociación con otros fármacos se presentan como el futuro más próximo, con un potencial inmenso, pero también con desafíos, en particular sobre el manejo de las toxicidades asociadas[75]. El trabajo multidisciplinar, en el que la Medicina Intensiva debe tener una clara implicación, es fundamental para maximizar el potencial de estas terapias, garantizando asimismo la seguridad del paciente.

Contribución de los autores

Coordinación del equipo de trabajo: Eric Mayor-Vázquez.

Redacción, revisión y aprobación del manuscrito remitido: Eric Mayor-Vázquez, Elena Cuenca-Fito, Carme Gomila, Cándido Díaz-Lagares, Pilar Marcos-Neira, Noelia Albalá, Alejandra García-Roche y Pedro Castro.

Gestión bibliográfica: Eric Mayor-Vázquez, Elena Cuenca-Fito y Pilar Marcos-Neira.

Creación de tablas y figuras: Elena Cuenca-Fito, Pilar Marcos-Neira, Cándido Díaz-Lagares y Carme Gomila.

Declaración sobre el uso de la IA generativa y de las tecnologías asistidas por la IA en el proceso de redacción

No se ha empleado IA.

Financiación

No se ha recibido financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2025.502254.

Bibliografía

1. Kruger S, Ilmer M, Kobold S, Cadilha BL, Endres S, Ormanns S, et al. Advances in cancer immunotherapy 2019 - latest trends. J Exp Clin Cancer Res. 2019;38:268, http://dx.doi.org/10.1186/s13046-019-1266-0.
2. Tipos de tratamiento. Washington DC: National Institute of Cancer; 2024 [accessed 15 Jan 2025] Available from: https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos
3. Kroschinsky F, Stölzel F, von Bonin S, Beutel G, Kochanek M, Kiehl M. Intensive Care in Hematological and Oncological Patients (iCHOP) Collaborative Group New drugs, new toxicities: Severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. Crit Care. 2017;21:89, http://dx.doi.org/10.1186/s13054-017-1678-1.
4. La Rosée P, Horne A, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Berliner N, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. Blood. 2019;133:2465–77, http://dx.doi.org/10.1182/blood.2018894618.
5. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25:625–38, http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758.
6. Shah D, Soper B, Shopland L. Cytokine release syndrome and cancer immunotherapies - historical challenges and promising futures. Front Immunol. 2023;14:1190379, http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1190379.
7. Pennisi M, Jain T, Santomasso BD, Mead E, Wudhikarn K, Silverberg ML, et al. Comparing CAR T-cell toxicity grading systems: Application of the ASTCT grading system and

implications for management. Blood Adv. 2020;4:676–86, http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000952.
8. Azoulay É, Castro P, Maamar A, Metaxa V, de Moraes AG, Voigt L, et al. Outcomes in patients treated with chimeric antigen receptor T-cell therapy who were admitted to intensive care (CARTTAS): An international, multicentre, observational cohort study. Lancet Haematol. 2021;8:e355–64, http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00060-0.
9. Gutierrez C, Brown ART, May HP, Beitinjaneh A, Stephens RS, Rajendram P, et al. Critically Ill Patients Treated for Chimeric Antigen Receptor-Related Toxicity: A Multicenter Study. Crit Care Med. 2022;50:81–92, http://dx.doi.org/10.1097/CCM. 0000000000005149.
10. Jin Z, Xiang R, Qing K, Li X, Zhang Y, Wang L, et al. The severe cytokine release syndrome in phase I trials of CD19-CAR-T cell therapy: A systematic review. Ann Hematol. 2018;97:1327–35, http://dx.doi.org/10.1007/s00277-018-3368-8.
11. Schubert ML, Schmitt M, Wang L, Ramos CA, Jordan K, Müller-Tidow C, et al. Side-effect management of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy. Ann Oncol. 2021;32:34–48, http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.10.478.
12. Pennisi M, Sanchez-Escamilla M, Flynn JR, Shouval R, Alarcon Tomas A, Silverberg ML, et al. Modified EASIX predicts severe cytokine release syndrome and neurotoxicity after chimeric antigen receptor T cells. Blood Adv. 2021;5:3397–406, http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003885.
13. Hayden PJ, Roddie C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Bonini C, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). Ann Oncol. 2022;33:259–75, http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2021.12.003.
14. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2017;376:836–47, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1609783.
15. Gödel P, Shimabukuro-Vornhagen A, von Bergwelt-Baildon M. Understanding cytokine release syndrome. Intensive Care Med. 2018;44:371–3, http://dx.doi.org/10.1007/s00134-017-4943-5.
16. Sharpe ME. T-cell Immunotherapies and the Role of Nonclinical Assessment: The Balance between Efficacy and Pathology. Toxicol Pathol. 2018;46:131–46, http://dx.doi.org/10.1177/0192623317752101.
17. Morris EC, Neelapu SS, Giavridis T, Sadelain M. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy. Nat Rev Immunol. 2022;22:85–96, http://dx.doi.org/10.1038/s41577-021-00547-6.
18. Teachey DT, Lacey SF, Shaw PA, Melenhorst JJ, Maude SL, Frey N, 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, http://dx.doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0040.
19. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood. 2014;124:188–95, http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-05-552729.
20. 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;24:731–8, http://dx.doi.org/10.1038/s41591-018-0041-7.
21. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. N Engl J Med. 2014;371:1507–17, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1407222.
22. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. Immunotherapy. 2016;8:959–70, http://dx.doi.org/10.2217/imt-2016-0020.
23. Buechner J, Grupp SA, Hiramatsu H, Teachey DT, Rives S, Laetsch TW, et al. Practical guidelines for monitoring and management of coagulopathy following tisagenlecleucel CAR T-cell therapy. Blood Adv. 2021;5:593–601, http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002757.
24. Raj K, Eikema DJ, McLornan DP, Olavarria E, Blok HJ, Bregante S, et al. Family Mismatched Allogeneic Stem Cell Transplantation for Myelofibrosis: Report from the Chronic Malignancies Working Party of European Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25:522–8, http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.10.017.
25. Castelló A, Fernández de Larrea N, Martín V, Dávila-Batista V, Boldo E, Guevara M, et al. High adherence to the Western. Prudent, and Mediterranean dietary patterns and risk of gastric adenocarcinoma: MCC-Spain study. Gastric Cancer. 2018;21:372–82, http://dx.doi.org/10.1007/s10120-017-0774-x.
26. García Roche A, Díaz Lagares C, Élez E, Ferrer Roca R. Cytokine release syndrome. Reviewing a new entity in the intensive care unit [Artículo en inglés, español]. Med Intensiva (Engl Ed). 2019;43:480–8, http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2019.01.009.
27. Hay KA, Hanafi LA, Li D, Gust J, Liles WC, Wurfel MM, et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy. Blood. 2017;130:2295–306, http://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-06-793141.
28. Azoulay E, Darmon M, Valade S. Acute life-threatening toxicity from CAR T-cell therapy. Intensive Care Med. 2020;46:1723–6, http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06193-1.
29. Goebeler ME, Bargou RC. T cell-engaging therapies - BiTEs and beyond. Nat Rev Clin Oncol. 2020;17:418–34, http://dx.doi.org/10.1038/s41571-020-0347-5.
30. Böll B, Subklewe M, von Bergwelt-Baildon M. Ten things the hematologist wants you to know about CAR-T cells. Intensive Care Med. 2020;46:1243–5, http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06002-9.
31. Hines MR, Knight TE, McNerney KO, Leick MB, Jain T, Ahmed S, et al. Immune Effector Cell-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-Like Syndrome. Transplant Cell Ther. 2023;29:438, http://dx.doi.org/10.1016/j.jtct.2023.03.006.
32. Porter D, Frey N, Wood PA, Weng Y, Grupp SA. Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR-T cell therapy tisagenlecleucel. J Hematol Oncol. 2018;11:35, http://dx.doi.org/10.1186/s13045-018-0571-y.
33. Park JH, Rivière I, Gonen M, Wang X, Sénéchal B, Curran KJ, et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2018;378:449–59, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1709919.
34. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. Nat Rev Clin Oncol. 2018;15:47–62, http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.148.
35. Reagan PM, Neelapu SS. How I Manage: Pathophysiology and Management of Toxicity of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapies. J Clin Oncol. 2021;39:456–66, http://dx.doi.org/10.1200/JCO.20.01616.
36. Kim SJ, Yoon SE, Kim WS. Current Challenges in Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy in Patients With B-cell Lymphoid Malignancies. Ann Lab Med. 2024;44:210–21, http://dx.doi.org/10.3343/alm.2023.0388.

37. Schroeder T, Martens T, Fransecky L, Valerius T, Schub N, Pott C, et al. Management of chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell-associated toxicities. Intensive Care Med. 2024;50:1459–69, http://dx.doi.org/10.1007/s00134-024-07576-4.
38. Jain MD, Smith M, Shah NN. How I treat refractory CRS and ICANS after CAR T-cell therapy. Blood. 2023;141:2430–42, http://dx.doi.org/10.1182/blood.2022017414.
39. Gazeau N, Liang EC, Wu QV, Voutsinas JM, Barba P, Iacoboni G, et al. Anakinra for Refractory Cytokine Release Syndrome or Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. Transplant Cell Ther. 2023;29:430–7, http://dx.doi.org/10.1016/j.jtct.2023.04.001.
40. Bajwa A, Zhao Q, Geer M, Lin C, Westholder J, Maakaron J, et al. Siltuximab for chimeric antigen receptor T-cell therapy-related CRS and ICANS: A multicenter retrospective analysis. Blood Adv. 2025;9:170–5, http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2024013688.
41. Pan J, Deng B, Ling Z, Song W, Xu J, Duan J, et al. Ruxolitinib mitigates steroid-refractory CRS during CAR T therapy. J Cell Mol Med. 2021;25:1089–99, http://dx.doi.org/10.1111/jcmm.16176.
42. Schuelke MR, Bassiri H, Behrens EM, Canna S, Croy C, DiNofia A, et al. Emapalumab for the treatment of refractory cytokine release syndrome in pediatric patients. Blood Adv. 2023;7:5603–7, http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010712.
43. Zhang L, Wang S, Xu J, Zhang R, Zhu H, Wu Y, et al. Etanercept as a new therapeutic option for cytokine release syndrome following chimeric antigen receptor T cell therapy. Exp Hematol Oncol. 2021;10:16, http://dx.doi.org/10.1186/s40164-021-00209-2.
44. Weber EW, Lynn RC, Sotillo E, Lattin J, Xu P, Mackall CL. Pharmacologic control of CAR-T cell function using dasatinib. Blood Adv. 2019;3:711–7, http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2018028720.
45. Garfall AL, Lancaster E, Stadtmaure E, Lacey SF, Dengel K, Ambrose D, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) after Infusion of Anti-Bcma CAR T Cells (CART-BCMA) for Multiple Myeloma: Successful Treatment with Cyclophosphamide. Blood. 2016;128:5702, http://dx.doi.org/10.1182/blood.V128.22.5702.5702.
46. Liu Y, Chen X, Wang D, Li H, Huang J, Zhang Z, et al. Hemofiltration Successfully Eliminates Severe Cytokine Release Syndrome Following CD19 CAR-T-Cell Therapy. J Immunother. 2018;41:406–10, http://dx.doi.org/10.1097/CJI. 0000000000000243.
47. Stahl K, Schmidt BMW, Hoeper MM, Skripuletz T, Möhn N, Beutel G, et al. Extracorporeal cytokine removal in severe CAR-T cell associated cytokine release syndrome. J Crit Care. 2020;57:124–9, http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.02.010.
48. Pu Y, Zhao Y, Qi Y, Liu Y, Zhang M, Xiao X, et al. Multi-centers experience using therapeutic plasma exchange for corticosteroid/tocilizumab-refractory cytokine release syndrome following CAR-T therapy. Int Immunopharmacol. 2024;130:111761, http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2024.111761.
49. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med. 2021;47:1181–247, http://dx.doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y.
50. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. Lancet. 2014;383:1503–16, http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61048-X.
51. Kapoor S, Morgan CK, Siddique MA, Guntupalli KK. Intensive care unit complications and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis: A retrospective study of 16 cases. World J Crit Care Med. 2018;7:73–83, http://dx.doi.org/10.5492/wjccm.v7.i6.73.
52. Bichon A, Bourenne J, Allardet-Servent J, Papazian L, Hraiech S, Guervilly C, et al. High Mortality of HLH in ICU Regardless Etiology or Treatment. Front Med (Lausanne). 2021;8:735796, http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.735796.
53. Bauchmuller K, Manson JJ, Tattersall R, Brown M, McNamara C, Singer M, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis in adult critical care. J Intensive Care Soc. 2020;21:256–68, http://dx.doi.org/10.1177/1751143719893865.
54. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2007;48:124–31, http://dx.doi.org/10.1002/pbc.21039.
55. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. Arthritis Rheumatol. 2014;66:2613–20, http://dx.doi.org/10.1002/art.38690.
56. HScore for reactive hemophagocytic syndrome. [accessed 15 Jan 2026] Available from: https://www.mdcalc.com/calc/10089/hscore-reactive-hemophagocytic-syndrome#why-use
57. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: November 27, 2017. [accessed 15 Jan 2026] Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
58. Santomasso BD, Nastoupil LJ, Adkins S, Lacchetti C, Schneider BJ, Anadkat M, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2021;39:3978–92, http://dx.doi.org/10.1200/JCO.21.01992.
59. Major A, Collins J, Craney C, Heitman AK, Bauer E, Zerante E, et al. Management of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) associated with chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy using anti-cytokine therapy: An illustrative case and review of the literature. Leuk Lymphoma. 2021;62:1765–9, http://dx.doi.org/10.1080/10428194.2021.1881507.
60. Frey NV. Thinking Clearly with Anakinra. Transplant Cell Ther. 2023;29:406–7, http://dx.doi.org/10.1016/j.jtct.2023.06.004.
61. Strati P, Ahmed S, Kebriaei P, Nastoupil LJ, Claussen CM, Watson G, et al. Clinical efficacy of anakinra to mitigate CAR T-cell therapy-associated toxicity in large B-cell lymphoma. Blood Adv. 2020;4:3123–7, http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002328.
62. Wang J, Wang Y, Wu L, Wang X, Jin Z, Gao Z, et al. Ruxolitinib for refractory/relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis. Haematologica. 2020;105:e210–2, http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2019.222471.
63. Merrill SA, Spaner C, Chen LYC. Goodbye etoposide? Taking the leap to ruxolitinib in haemophagocytic lymphohistiocytosis. Br J Haematol. 2024, http://dx.doi.org/10.1111/bjh.19864.
64. Gao SP, Luo XF, Kosari M, Li WJ, Yang L, Tu W, et al. Successful management of infection and macrophage activation syndrome patients using low-dose etoposide: A case report. World J Radiol. 2024;16:579–85, http://dx.doi.org/10.4329/wjr.v16.i10.579.
65. Cheloff AZ, Al-Samkari H. Emapalumab for the treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Drugs Today (Barc). 2020;56:439–46, http://dx.doi.org/10.1358/dot.2020.56.7.3145359.
66. Wang J, Zhang R, Wu X, Li F, Yang H, Liu L, et al. Ruxolitinib-combined doxorubicin-etoposide-methylprednisolone regimen as a salvage therapy for refractory/relapsed haemophagocytic lymphohistiocytosis: A single-arm, mul-

ticentre, phase 2 trial. Br J Haematol. 2021;193:761–8, http://dx.doi.org/10.1111/bjh.17331.
67. Hill JA, Li D, Hay KA, Green ML, Cherian S, Chen X, et al. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy. Blood. 2018;131:121–30, http://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-07-793760.
68. Logue JM, Zucchetti E, Bachmeier CA, Krivenko GS, Larson V, Ninh D, et al. Immune reconstitution and associated infections following axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma. Haematologica. 2021;106:978–86, http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2019.238634.
69. Park JH, Romero FA, Taur Y, Sadelain M, Brentjens RJ, Hohl TM, et al. Cytokine Release Syndrome Grade as a Predictive Marker for Infections in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Chimeric Antigen Receptor T Cells. Clin Infect Dis. 2018;67:533–40, http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy152.
70. Luo H, Wang N, Huang L, Zhou X, Jin J, Li C, et al. Inflammatory signatures for quick diagnosis of life-threatening infection during the CAR T-cell therapy. J Immunother Cancer. 2019;7:271, http://dx.doi.org/10.1186/s40425-019-0767-x.
71. Moreno-Castaño AB, Fernández S, Ventosa H, Palomo M, Martinez-Sanchez J, Ramos A, et al. Characterization of the endotheliopathy, innate-immune activation and hemostatic imbalance underlying CAR-T cell toxicities: laboratory tools for an early and differential diagnosis. J Immunother Cancer. 2023;11:e006365, http://dx.doi.org/10.1136/jitc-2022-006365.
72. Diorio C, Shaw PA, Pequignot E, Orlenko A, Chen F, Aplenc R, et al. Diagnostic biomarkers to differentiate sepsis from cytokine release syndrome in critically ill children. Blood Adv. 2020;4:5174–83, http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002592.
73. Wang L, Lv Y, Zhou L, Wu S, Zhu Y, Fu S, et al. Cytokine-based models for efficient differentiation between infection and cytokine release syndrome in patients with hematological malignancies. Exp Hematol Oncol. 2024;13:28, http://dx.doi.org/10.1186/s40164-024-00495-6.
74. Rejeski K, Blumenberg V, Iacoboni G, Lopez-Corral L, Kharboutli S, Hernani R, et al. Identifying Early Infections in the Setting of CRS With Routine and Exploratory Serum Proteomics and the HT10 Score Following CD19 CAR-T for Relapsed/Refractory B-NHL. Hemasphere. 2023;7:e858, http://dx.doi.org/10.1097/HS9.0000000000000858.
75. Bellal M, Malherbe J, Damaj G, Du Cheyron D. Toxicities, intensive care management, and outcome of chimeric antigen receptor T cells in adults: An update. Crit Care. 2024;28:69, http://dx.doi.org/10.1186/s13054-024-04851-0.