



Rol de las citoquinas en la neumonía adquirida en la comunidad del adulto

Role of cytokines in adults with Community-Acquired Pneumonia

Valentina Vasconcello O.¹, René Olave G.¹

(1) Estudiante de Medicina, Universidad de Chile, Santiago.

Recibido el 23 de Abril de 2025.
Aceptado el 09 de Agosto de 2025.
Publicado el 3 de Septiembre de 2025.

Correspondencia: Valentina Vasconcello Ortiz
Correo: vasconcelloolave@gmail.com

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este artículo. Sin fuentes de financiamiento

Resumen

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una infección del parénquima pulmonar adquirida fuera de recintos hospitalarios, siendo la enfermedad infecciosa que causa mayor morbilidad y mortalidad a nivel global y una de las principales causas de muerte por infección respiratoria en Chile. Las citoquinas son proteínas secretadas durante la respuesta inmune frente a una infección para modular la respuesta de las células efectoras, con un rol fisiopatológico en la evolución y gravedad de ciertas enfermedades. Con el fin de conocer el rol de las distintas citoquinas, como TNF-, IL-5, IL-1, IL-8, IL-10 en la evolución de la NAC en el adulto, se revisó la literatura científica publicada en las bases de datos PubMed y Science Direct, entre los años 2020-2025, usando las palabras claves: citoquinas, adultos, neumonía adquirida en la comunidad y respuesta inmune.

Palabras Clave: Citoquinas, adultos, neumonía adquirida en la comunidad, respuesta inmune.

Abstract

Community-acquired pneumonia (CAP) is an infection of the lung parenchyma, acquired outside health centers, being the infectious disease that causes the highest morbidity and mortality globally and one of the main causes of death from respiratory infections in Chile. Cytokines are proteins secreted during the immune response to infection to modulate the response of effector cells, with a pathophysiological role in the evolution and severity of certain diseases. In order to know the role of the different cytokines, such as TNF-, IL-5, IL-1, IL-8, IL-10 in the evolution of CAP in adults, a review was done based on the published scientific literature available in the databases PubMed and Science Direct, between the years 2020-2025, using the keywords: cytokines, adults, community-acquired pneumonia and immune response.

Keywords: Cytokines, adults, community-acquired pneumonia, immune response.

Introducción

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una infección aguda que afecta a las unidades alveolares del parénquima pulmonar, con síntomas que se inician en la comunidad o incluso en las primeras 48 horas de hospitalización (1). Es causa frecuente de morbilidad, a menudo con diagnósticos y tratamientos inapropiados. En la mayoría de los casos, la NAC se presenta con tos, esputo purulento y fiebre, signos físicos o cambios radiológicos compatibles con compromiso pulmonar, sin embargo, algunos pacientes desarrollan una enfermedad grave, con insuficiencia respiratoria y/o sepsis (2, 3). Se asocia a una alta tasa de hospitalizaciones, muerte prematura y gastos sanitarios, con 1.3 millones de muertes anuales en mayores de 70 años, constituyendo uno de los principales problemas de salud mundial (4, 5).

La incidencia anual de NAC en adultos es de 1.5 a 14 casos cada 1.000 personas-año. Las infecciones respiratorias bajas representan la cuarta causa de muerte en el mundo y la primera por enfermedades infecciosas, con 1.3 millones de muertes anuales en mayores de 70 años (6, 7). En Chile, el año 2016 se posicionó como la novena causa específica de muerte, con disminución en un 61.9% de la mortalidad respecto al año 2000 y afectando principalmente a la población adulta mayor (6).

La mortalidad por neumonía en pacientes admitidos en unidades de cuidados intensivos alcanza un 30% y hasta un 50% en aquellos que requieran ventilación mecánica (8). Los factores de riesgo asociados a mayor mortalidad descritos en la literatura corresponden a la edad avanzada, comorbilidades, temperatura de ingreso, frecuencia respiratoria, hipotensión arterial, nitrógeno ureico elevado, acidosis, leucopenia o leucocitosis, bacteriemia, uso inadecuado de antibióticos, requerimiento de ventilación mecánica e hipoalbuminemia (8).

El patógeno único más común de NAC en el adulto es *Streptococcus pneumoniae* (8). También se describen otras bacterias (*Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) y virus (virus influenza A y B, rinovirus humano, metaneumovirus humano, parainfluenza y coronavirus) (9, 10). Dado la necesidad de iniciar antibioterapia empírica de forma precoz, en gran porcentaje de los pacientes no se encontrará una etiología. Esto dado que los cultivos en sangre son positivos solo en el 5-10% de las NAC por todas las causas y las pruebas de esputo requieren una muestra de buena calidad previo o a las pocas horas de inicio de la antibioterapia (10).

La patogenia de la enfermedad depende en gran medida de la respuesta inmunitaria del huésped, más que de las características del patógeno (11). Se han estudiado distintos marcadores, con el objetivo de tener más herramientas para la toma de decisiones clínicas. La práctica clínica guiada por marcadores mejora la atención, reduciendo el consumo de antibióticos sin aumento de la mortalidad, recaídas ni exacerbaciones (12). Se ha demostrado que las citocinas liberadas durante la respuesta inflamatoria predicen el fracaso del tratamiento y la mortalidad (13).

En esta revisión el objetivo principal es estudiar el rol de distintas citoquinas en el desarrollo de la NAC en adultos, considerando además el aumento de estudios sobre NAC viral asociado a COVID-19 en los últimos años, lo que ha ampliado el conocimiento sobre la respuesta inmunitaria y su efecto en el pronóstico y manejo de estos pacientes y su potencial utilidad en el ámbito clínico.

Metodología

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed y ScienceDirect, seleccionadas por su relevancia y cobertura en ciencias biomédicas. Se emplearon las palabras clave citoquinas, adultos, neumonía adquirida en la comunidad y respuesta inmune, utilizadas tanto en español como en inglés y combinadas mediante operadores booleanos.

Se consideraron artículos originales, revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías clínicas publicados entre 2020 y 2025, centrados en adultos con NAC y el rol de las citoquinas en su fisiopatología, pronóstico o manejo. Se excluyeron estudios en población pediátrica, así como cartas, editoriales y trabajos sin foco explícito en NAC. La selección se realizó primero a partir de títulos y resúmenes, y luego mediante la revisión del texto completo para confirmar su pertinencia.

Resultados y Discusión

Rol de las citoquinas

La inflamación es una respuesta natural ante infecciones o lesiones, donde las citoquinas juegan un papel central. Su objetivo es contener agentes dañinos y activar el sistema inmunológico para iniciar la reparación de los tejidos. Para que esta respuesta sea efectiva y segura, debe estar finamente regulada: es necesario producir señales inflamatorias, pero evitando un exceso que pueda dañar al propio organismo (14).

Las citoquinas son proteínas solubles esenciales en la comunicación entre células del sistema inmunológico. Existen diferentes tipos, tanto proinflamatorias (como TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8) como antiinflamatorias (como IL-10 o TGF- β). Estas forman parte de diversas familias, como las interleucinas (IL), los interferones (IFN) y los factores de necrosis tumoral (TNF). Participan en múltiples procesos, como quimiotaxis, proliferación, diferenciación celular y la modulación de la secreción de inmunoglobulinas, procesos fundamentales en la regulación de la inflamación. Durante una infección, estas moléculas se liberan como parte de la respuesta inflamatoria del huésped, coordinando la activación y resolución de mecanismos inmunitarios tanto locales como sistémicos (15, 16).

Son mensajeros que activan, coordinan y apagan la respuesta inflamatoria. Normalmente tienen una vida muy corta y actúan de forma localizada, lo que evita efectos secundarios indeseados. Sin embargo, en algunas situaciones, la producción de citoquinas se vuelve excesiva y sostenida, lo que puede provocar un fenómeno conocido como tormenta de citoquinas. Esta condición implica una activación inmune descontrolada que puede llevar a inflamación sistémica, daño a órganos vitales y en casos graves, la muerte (14).

Estudios recientes han mostrado que ciertas citoquinas también pueden actuar como biomarcadores pronósticos, ya que sus niveles elevados se han asociado con mayor riesgo de mortalidad o falla terapéutica, particularmente en enfermedades respiratorias como la neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Citoquinas como IL-6, IL-10 e interferón gamma se utilizan para evaluar severidad de la infección y guiar decisiones clínicas (15, 16).

Para un análisis en mayor profundidad para comprender el rol de citoquinas en la NAC, es necesario entender la fisiología y fisiopatología del desarrollo de la enfermedad. Cuando los microorganismos patógenos como las bacterias ingresan a los pulmones, se adhieren a las células epiteliales bronquiales y alveolares para así colonizar el tejido. Esto desencadena una respuesta inmunológica innata, donde los componentes moleculares asociados a los patógenos (PAMPs) son detectados por los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) presentes en las células del sistema inmune (como macrófagos alveolares y las células dendríticas). Esta interacción activa vías intracelulares, que estimulan la producción y liberación de citoquinas proinflamatorias y quimioquinas. Estas orquestan la reclutación de neutrófilos y monocitos al sitio de infección, los cuales fagocitan bacterias y liberan sustancias antimicrobianas como lisozimas y especies reactivas de oxígeno (ROS). Esta respuesta, si bien necesaria

para eliminar la infección, puede volverse excesiva y causar daño tisular, necrosis y acumulación de secreciones purulentas en los alvéolos (17).

Además, las células presentadoras de antígenos activan la inmunidad adaptativa al presentar antígenos bacterianos a los linfocitos T, generando una respuesta más específica. Parte de estas células se convierten en células de memoria inmunológica, facilitando una respuesta más rápida en exposiciones futuras al mismo patógeno (17).

En infecciones respiratorias, se gatilla una respuesta inmune en la que participa tanto las células epiteliales de las vías respiratorias generando péptidos antimicrobianos y moco, como también macrófagos y linfocitos que junto a células epiteliales alveolares gatillan respuestas ante patógenos, secretando quimioquinas y citoquinas para el reclutamiento de células efectoras adicionales (18).

Debido a lo anteriormente expuesto, se realizará una revisión de las principales características de estas citoquinas, para dilucidar su relación con la NAC, seleccionando aquellas en que la bibliografía respalde su asociación.

Factor de necrosis tumoral (TNF- α)

Ante una invasión viral, macrófagos y monocitos producen factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), siendo uno de los primeros mediadores que alertan al sistema inmunológico sobre el peligro. Al unirse con su receptor correspondiente (TNFR1), el TNF- α puede inducir la apoptosis celular, regular la respuesta inmune innata para limitar la replicación del patógeno e incentivar la llegada de macrófagos, células dendríticas, células asesinas naturales (NK) y neutrófilos al área afectada, facilitando así el control y eliminación de la infección. El receptor TNFR1 se encuentra presente en casi todos los tipos celulares, lo que permite al TNF- α ejercer múltiples efectos moduladores en una amplia gama de células. Además, el TNF- α es un potente activador del factor nuclear kappa B (NF- κ B), el cual promueve la expresión de numerosos genes proinflamatorios en el núcleo celular (19).

En pacientes con SARS-CoV-2 se han asociado niveles elevados de TNF- α con mayor gravedad de la enfermedad y peor pronóstico (15), así como una relación inversamente proporcional entre los niveles de TNF- α y el recuento de Linfocitos T. También algunos estudios detectaron un aumento significativo de los niveles de esta citoquina en los casos de NAC causada por *L. pneumophila* (16). En Chen et. al (2021) y Udomsinprasert et. al (2021) han asociado niveles elevados de TNF- α en pacientes fallecidos por SARS-CoV-2 en comparación a los sobrevivientes de la enfermedad (20,

21), tanto en circulación como a nivel local (20).

Interleucina-6 (IL-6)

IL-6 es una citoquina pleiotrópica que está involucrada en la inflamación (ejerciendo un poder antiinflamatorio mediado por vías de señalización convencionales y un efecto proinflamatorio mediante la trans-señalización en las infecciones virales), la respuesta inmune y la hematopoyesis. Regula múltiples procesos fisiológicos como la inducción de la producción de proteínas de fase aguda (proteína C reactiva, fibrinógeno, entre otras) en el hígado y la disminución de la síntesis de otras proteínas como fibronectina, albúmina y transferrina (17).

Respecto a la IL-6 y la NAC, en el estudio Rosolowski. et al. (2020), se concluyó que IL-6 ha demostrado ser predictor de mortalidad de la NAC dada la fuerte correlación entre los altos niveles de IL-6 con los parámetros de la escala para evaluación de la falla orgánica secuencial (SOFA) en pacientes hospitalizados, así niveles altos de IL-6 se relacionan con la presencia de NAC, gravedad y un peor pronóstico (13). Durante el desarrollo de la NAC, los niveles de IL-6 disminuyeron con mayor rapidez en pacientes más jóvenes, relacionándose con que estos se recuperen antes y con mejor pronóstico que los pacientes mayores (13). También, se describió que IL-6 está fuertemente relacionada con los niveles de bilirrubina de los pacientes con NAC, por lo que sugiere que podría estar relacionada con el papel del hígado en la enfermedad (13).

En pacientes con COVID-19, el aumento de IL-6 se asocia a peor pronóstico y los altos niveles de esta citoquina aceleran el proceso inflamatorio contribuyendo a la tormenta de citoquinas y se relacionan en forma inversamente proporcional con el recuento de linfocitos T (17). Además, niveles elevados de citoquinas proinflamatorias, como IL-6, se encuentran aumentados en pacientes fallecidos por COVID-19 (20, 21).

Interleucina-1 (IL-1)

Las interleucinas IL-1 α e IL-1 β se unen a su receptor el cual se encuentra en casi todas las células del cuerpo. La unión desencadena una serie de respuestas inflamatorias, incluyendo la producción de quimiocinas y otras citoquinas proinflamatorias como IL-8 e IL-16. Se plantea que una intervención temprana mediante inhibidores del receptor de IL-1 disminuiría la producción de IL-6 e IL-8, ayudando así a prevenir una exacerbación de la tormenta de citoquinas (22).

En el estudio de Chen et al, se describe que IL-1 β es una

citoquina proinflamatoria clave en la respuesta inmunitaria innata, actuando como mediadora en la regulación de la respuesta inmune temprana tanto en infecciones virales y bacterianas (23). Se describe que durante infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, las proteasas serinas de neutrófilos pueden activar IL-1 β (23).

Interleucina-8 (IL-8)

La IL-8 es una citoquina proinflamatoria clave en la activación y quimiotaxis de neutrófilos, teniendo un rol fundamental en el reclutamiento de estas células inflamatorias hacia los espacios alveolares, contribuyendo a la respuesta inflamatoria en enfermedades pulmonares como el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y la NAC (24). Al igual que IL-6, hay evidencia sobre su rol predictor de mortalidad en NAC (13). Se ha visto que sus niveles plasmáticos están correlacionados con los niveles de creatinina de los pacientes con NAC, lo que podría relacionar la función renal en esta enfermedad (13).

Interleucina-10 (IL-10)

La función principal de la IL-10 es suprimir la reacción inflamatoria causada por la acción de las citoquinas que inhibe la activación de los macrófagos y equilibran la inmunidad. Estudios han mostrado que las concentraciones séricas de IL-10 fueron significativamente menores en el grupo de pacientes que sobreviven en comparación con el grupo que no sobrevive en pacientes con NAC grave (25).

Molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1)

VCAM-1 es una proteína que participa en la adhesión y trans migración de los leucocitos al intersticio durante la inflamación. Su expresión se ha propuesto como un biomarcador en diversas enfermedades. Bajo un estímulo proinflamatorio, VCAM-1 se expresa en la membrana plasmática y los leucocitos expresan la integrina $\alpha 4 \beta 1$, el principal ligando de VCAM-1; la interacción de la integrina $\alpha 4 \beta 1$ y VCAM-1 promueve la adhesión y posterior rodamiento de los leucocitos al endotelio de los vasos sanguíneos en el escenario inflamatorio de diferentes tejidos (22).

Citoquinas, gravedad y sepsis

La sepsis corresponde a una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a una infección. Su patogénesis es compleja e involucra la activación de la coagulación, el endotelio vascular, el sistema del complemento,

inmunosupresión, alteraciones del microbioma, entre otros. Las reacciones antiinflamatorias desequilibradas pueden generar inmunosupresión prolongada que predisponen a nuevas infecciones (26). Es potencialmente mortal, por lo que requiere un rápido diagnóstico e intervención oportuna, para lo cual se utilizan escalas de gravedad como SOFA y quick SOFA (qSOFA) (27).

La sepsis es una de las complicaciones más severas de la NAC, con una mortalidad de hasta 50% en pacientes que requieren ingreso a UCI por shock séptico (28). Se ha demostrado relación entre los niveles de distintas citocinas, entre ellas IL-27, IL-6, IL-8 y TNF- α y puntuaciones de gravedad, requerimiento de agentes vasoactivos y estancias hospitalarias prolongadas (29, 30). Esto ha sido asociado con el puntaje SOFA en el estudio Rosolowski et al. (2020), muestra la relación entre la escala y las concentraciones de IL-6, IL-8 (asociadas a mortalidad por NAC) y VCAM-1 (asociada a falla orgánica múltiple por sepsis). Específicamente, IL-8 e IL-6 se correlaciona con el componente respiratorio de SOFA (PaO₂/FIO₂), IL-8 y VCAM-1 con el parámetro renal de la creatinina y la IL-6 con el nivel de bilirrubina (31).

En el estudio de Brands et al. (2020) se concluye que la sepsis parte con una respuesta no controlada del sistema inmune innato de citocinas proinflamatorias, como TNF- α e IL-1 durante las primeras horas luego de la infección, donde además las tormentas de citocinas están relacionadas a mortalidades más tempranas en infecciones, a lo que se suma una respuesta antiinflamatoria desregulada (aumenta la producción de algunas citocinas, como IL-10 y un antagonista del receptor IL-1); también se reduce la capacidad de los leucocitos para dar una respuesta proinflamatoria frente a la estimulación por lipopolisacáridos o agonistas bacterianos (3). Esto puede llevar a un estado de inmunosupresión con una infección secundaria y mayor mortalidad por sepsis. Una conclusión importante es la demostración de respuestas inmunosupresoras independiente de la presencia de sepsis en pacientes con NAC y, que tanto la respuesta leucocitaria como los biomarcadores del plasma sanguíneo, aparentemente vuelven a la homeostasis normal luego de un mes (32).

Uso en el ámbito clínico

Actualmente, la medición de citocinas no es utilizada en el ámbito clínico, reservándose principalmente para investigación. Estudios que analizan la correlación entre niveles de citocinas y pronóstico en NAC, plantean su utilidad como biomarcador para la evaluación pronóstica e incluso en la diferenciación entre etiología viral versus

bacteriana (33, 34).

No obstante, debe considerarse que distintos niveles de citocinas se relacionan con diferentes cuadros clínicos y con diferentes etiologías de la NAC. Por ejemplo, en Méndez et al. (2020), se describe un aumento significativo de TNF- α específicamente en la NAC causada por *L. pneumophila*, una disminución de IL-6 frente a bacterias atípicas, un aumento de IL-10 en etiología viral y un aumento de IL-8 en *Enterobacter* spp. Sin embargo, 57% de los pacientes del estudio tenían NAC de etiología desconocida, lo que dificulta el uso de la medición de estas citocinas para el pronóstico clínico, ya que primero debe estudiarse el patógeno que causó la enfermedad (32).

Por otra parte, la relación entre los niveles de IL-6, IL-8, VCAM-1 y SOFA mencionada previamente plantea si es prudente utilizar la medición de citocinas frente a un paciente con sepsis, ya que hay un predictor que mediante signos y síntomas clínicos puede realizar la misma predicción de una manera más simple y costo efectiva (35).

Con relación al tratamiento, un estudio muestra que los niveles de citocinas, junto a otros biomarcadores pueden predecir la penetración tisular y farmacocinética de los antibióticos, por lo que pueden usarse para guiar el tratamiento con antibióticos en NAC de etiología bacteriana (36).

Citoquinas y enfermedad por Coronavirus (Covid-19)

La enfermedad generada por el virus SARS-CoV-2 es la causa de un gran número de muertes a nivel mundial. La mortalidad está determinada principalmente por el síndrome de distrés (dificultad) respiratorio agudo y la falla orgánica múltiple. En una gran parte de los casos la enfermedad grave está determinada por una hiperinflamación sistémica, también denominada tormenta de citocinas, la cual desencadena la falla multiorgánica y finalmente la muerte (37).

Pacientes con COVID-19 grave han mostrado niveles elevados de citocinas proinflamatorias, tales como IL-1B, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, TNF- α , CCL2, MIP-1 α y CXCL10.

Estos niveles desregulados de citocinas generan una exacerbación de la inflamación pulmonar, desencadenando insuficiencia respiratoria grave. La unión del SARS-CoV-2 al receptor ACE2 imposibilita la conversión de angiotensina II en el péptido angiotensina 1-8. La angiotensina II aumenta componentes inflamatorios como receptor de quimiocina tipo 2 (CCR-2), IL-8 y CCL-5, junto con especies reactivas de oxígeno, los cuales a su vez

inducen la expresión de NF- κ B y la proteína activadora 1 (AP-1). A su vez, CCR-2 induce los niveles de IL-6, TNF- α , IL-1 β , entre otras citoquinas (38). Esta desregulación de la liberación de citoquinas en pacientes graves se ha asociado a una mala respuesta del sistema inmune hacia el virus (39).

Una de las citoquinas más relevantes en la gravedad de COVID-19 es la IL-6, debido a sus variadas funciones. Esta interleuquina influye en la diferenciación de células B, producción de anticuerpos, respuesta de células T CD4+ proinflamatoria, estimulación de células citotóxicas, etc. Estudios muestran un aumento del nivel de IL-6 en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo grave y una disminución progresiva en pacientes en recuperación, lo que implica que la identificación de niveles séricos de IL-6 podría predecir la progresión de la enfermedad COVID-19 (40).

Se ha estudiado la diferencia de los niveles de ciertas citoquinas en COVID-19 versus neumonía bacteriana. El aumento en IL-10 fueron significativos en ambas etiologías, con un mayor aumento en COVID-19, aunque no estadísticamente significativo. Los niveles de IL-12 fueron significativamente más altos en el grupo COVID-19 que en el grupo de neumonía bacteriana (34).

Por otra parte, en el tratamiento del COVID-19 se ha utilizado los corticoides como una forma de manejar la enfermedad en pacientes graves. Estos fármacos modulan la tormenta de citoquinas, por lo que se han utilizado en pacientes con oxigenoterapia o ventilación mecánica, mostrando una disminución en su mortalidad (41).

Conclusiones y directrices a futuro

Entender las dinámicas de la NAC en los pacientes permitirá desarrollar estrategias de intervenciones y sobrevivencia adecuada, lo cual no solo involucra los ámbitos clínicos, sino que también los aspectos fisiopatológicos y moleculares involucrados. Diversos estudios han mostrado la importancia de la respuesta inflamatoria en la NAC, su influencia en el pronóstico de la enfermedad y en la sobrevida de los pacientes.

En esta misma línea, hay diferentes biomarcadores de inflamación que se han estudiado para comprender la fisiopatología de las diferentes respuestas de los pacientes a la misma enfermedad, dentro de los cuales se encuentran citoquinas como TNF-, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, entre otras.

Puesto que los niveles de las citoquinas en la NAC varían significativamente según el riesgo de mortalidad y la

etiología específica de la enfermedad, es posible plantear su rol como predictor de gravedad y mortalidad, permitiendo una pesquisa precoz de los casos complejos y por lo tanto un tratamiento oportuno y más personalizado. Sin embargo, la evidencia es insuficiente para implementar su medición hospitalaria, con limitaciones como la influencia de factores externos y la rápida disminución de sus niveles a los 3 días de iniciados los síntomas (16). Además, se suma la necesidad de identificar los cambios en los niveles de cada citoquina frente a distintas etiologías de la NAC, ya que frente a ciertos patógenos hay mayor aumento que en otros, lo que puede impactar al momento de realizar el diagnóstico, especialmente si consideramos los niveles de citoquinas como predictores de morbilidad y mortalidad.

Dada la importancia a nivel internacional de la morbimortalidad por NAC, es relevante seguir investigando biomarcadores de gravedad, incluidas las citoquinas, para optimizar el manejo de la enfermedad, mejorar el pronóstico y disminuir el impacto negativo en la población.

Referencias

- Oliveira e Silva PG, Cerqueira Batista Filho LA, Pérez Flores I, Vilins e Silva V, Toledo Maciel A, Seraphim Medeiros L. Neumonía adquirida en la comunidad: epidemiología, diagnóstico, escalas pronósticas de gravedad y nuevas opciones terapéuticas. *Medwave*. 2023;23(11):e2719. <http://doi.org/10.5867/medwave.2023.11.2719>
- Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, Menéndez R, Chalmers JD, Wunderink RG, et al. Community-acquired pneumonia. *Lancet*. 2021;398(10303):802–12. doi:10.1016/S0140-6736(21)00630-9.
- Brands X, Haak B, Klarenbeek A, Otto N, Faber D, Lutter R et al. Concurrent Immune Suppression and Hyperinflammation in Patients With Community-Acquired Pneumonia. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:2
- Theilacker C, Sprenger R, Leverkus F, Walker J, Häckl D, von Eiff C, et al. Population-based incidence and mortality of community-acquired pneumonia in Germany. *PLoS One*. 2021;16(6):e0253118. doi:10.1371/journal.pone.0253118.
- Poovieng J, Sakboonyarat B, Nasomsong W. Bacterial etiology and mortality rate in community-acquired pneumonia, healthcare-associated pneumonia and hospital-acquired pneumonia in Thai university hospital. *Sci Rep*. 2022;12:9004. doi:10.1038/s41598-022-12904-z.
- Arancibia FH, Saldías PF, Pérez CC, Muñoz NK, Ruiz CM, Lasso BM, et al. Consenso Chileno de Neumonía Adquirida en la Comunidad en Adultos. *Rev Chil Enferm Respir*. 2023;39(1):11–107. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rcher/v39n1/0717-7348-rcher-39-01-0011.pdf>
- Hastak PS, Andersen CR, Kelleher AD, Sasson SC. Frontline workers: Mediators of mucosal immunity in community acquired pneumonia and COVID-19. *Front Immunol*. 2022;13:983550. doi:10.3389/fimmu.2022.983550
- Nair GB, Niederman MS. Updates on community acquired pneumonia management in the ICU. *Pharmacol Ther*. 2020 Aug 15;217:107663. doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107663.
- Aliberti S, Dela Cruz CS, Amati F, Sotgiu G, Restrepo MI. Community-acquired pneumonia. *The Lancet*. 2021;398(10303):906–19.
- Gadsby NJ, Musher DM. The microbial etiology of community-acquired pneumonia in adults: from classical bacteriology to host transcriptional signatures. *Clin Microbiol Rev*. 2022 Dec;35(4):e00015-22. doi:10.1128/cmr.00015-22.
- Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, Menéndez R, Chalmers JD, Wunderink RG, et al. Pneumonia. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):25. doi:10.1038/s41572-021-00259-0.
- Dimitropoulos D, Karmpadakis M, Paraskevas T, Michailides C, Lagadinou M, Platanaki C, et al. Inflammatory biomarker-based clinical practice in patients with pneumonia: A systematic review of randomized controlled trials. *Rom J Intern Med*. 2024;62(3):241–259. doi:10.2478/rjim-2024-0013.
- Kühnapfel A, Horn K, Klotz U, Kiehntopf M, Rosolowski M, Loeffler M, et al. Genetic regulation of cytokine response in patients with acute community-acquired pneumonia. *Genes (Basel)*. 2022;13(1):111. doi:10.3390/genes13010111.
- Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3;383(23):2255–73. doi:10.1056/NEJMr2026131.
- Rosolowski M, Oberle V, Ahnert P, Creutz P, Witzernath M, Kiehntopf M et al. Dynamics of cytokines, immune cell counts and disease severity in patients with community-acquired pneumonia – Unravelling potential causal relationships. *Cytokine*. 2020;136:155263.
- Wautier JL, Wautier MP. Pro- and Anti-Inflammatory Prostaglandins and Cytokines in Humans: A Mini Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 1;24(11):9647. doi:10.3390/ijms24119647
- Jin W, Liao L, Qin T, Guan X, Gao H, et al. Recent advances in nanomedicine therapy for bacterial pneumonia. *Chin Chem Lett*. 2025 Feb;36:110920. doi:10.1016/j.ccl.2025.110920.
- Korkmaz FT, Traber KE. Innate immune responses in pneumonia. *Pneumonia (Nathan Qld)*. 2023;15(1):4. doi:10.1186/s41479-023-00106-8.
- Zawawi ZM, Kalyanasundram J, Mohd Zain R, Thayan R, Basri DF, Yap WB. Prospective Roles of Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF-α) in COVID-19: Prognosis, Therapeutic and Management. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 24;24(7):6142. doi:10.3390/ijms24076142.
- Chen R, Lan Z, Ye J, Pang L, Liu Y, Wu W, Qin X, Guo Y, Zhang P. Cytokine Storm: The Primary Determinant for the Pathophysiological Evolution of COVID-19 Deterioration. *Front Immunol*. 2021;12:589095. doi:10.3389/fimmu.2021.589095.
- Udomsinprasert W, Jittikoon J, Sangroongruangsri S, Chaikledkaew U. Circulating Levels of Interleukin-6 and Interleukin-10, But Not Tumor Necrosis Factor-Alpha, as Potential Biomarkers of Severity and Mortality for COVID-19: Systematic Review with Meta-analysis. *J. Clin. Immunol*. 2020;41:11–22. doi:10.1007/s10875-020-00899-z
- Davidson M, Menon S, Chaimani A, Evrenoglou T, Ghosh L, Graña C, et al. Interleukin-1 blocking agents for treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;1:CD015308. doi:10.1002/14651858.CD015308.
- Chen, Y., Ye, X., Escames, G. et al. The NLRP3 inflammasome: contributions to inflammation-related diseases. *Cell Mol Biol Lett* 28, 51 (2023). <https://doi.org/10.1186/s11658-023-00462-9>

24. Wang J, Nikrad MP, Phan QT, Wang Y, Gao L, Liu Y, et al. The Role of Interleukin-8 in Lung Inflammation and Injury: Implications for the Management of COVID-19 and Hyperinflammatory Acute Respiratory Distress Syndrome. *Front Pharmacol.* 2021;12:808797. doi:10.3389/fphar.2021.808797.
25. Schmidt GA, Hall JB. Pulmonary mechanics during mechanical ventilation. *J Crit Care.* 2009;24(1):10-17. doi:10.1016/j.jcrc.2008.05.006.
26. Wiersinga WJ, van der Poll T. Immunopathophysiology of human sepsis. *eBioMedicine.* 2022 Dec 2;86:104363. doi:10.1016/j.ebiom.2022.104363.
27. Zhou Y, Wang Y, Zhang Y, Liu Y, Zhang X, Wang L, et al. Application Prospect of the SOFA Score and Related Modification Research in Sepsis. *J Inflamm Res.* 2023;16:1661-77. doi:10.2147/JIR.S403472.
28. Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, Menéndez R, Chalmers JD, Wunderink RG, et al. Community-acquired pneumonia. *Lancet.* 2021;398(10303):802-12. doi:10.1016/S0140-6736(21)00630-9.
29. Xu Z, Wang XM, Cao P, Zhang C, Feng CM, Zheng L, et al. Serum IL-27 predicts the severity and prognosis in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort study. *Int J Med Sci.* 2022;19(1):74-81. doi:10.7150/ijms.67028
30. Dao BN, Le HDT, Nguyen KX, Tran VT. Relationship between serum TNF- α , IL-6, and IL-10 levels and disease severity, and changes in the cytokines after treatment in patients with bacterial community-acquired pneumonia. *Pneumon.* 2023;36(4):1-8. doi:10.18332/pne/170181.
31. Rosolowski M, Oberle V, Ahnert P, Creutz P, Witzernath M, Kiehnopf M et al. Dynamics of cytokines, immune cell counts and disease severity in patients with community-acquired pneumonia – Unravelling potential causal relationships. *Cytokine.* 2020;136:155263.
32. Méndez, R., Aldás, I. and Menéndez, R., Biomarkers in Community-Acquired Pneumonia (Cardiac and Non-Cardiac). *Journal of Clinical Medicine.* 2020; 9(2): 7
33. Xu Z, Wang X-M, Cao P, Zhang C, Feng C-M, Zheng L, et al. Serum IL-27 predicts the severity and prognosis in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort study. *Int J Med Sci.* 2022;19(1):74-81. doi:10.7150/ijms.67028.
34. Abakar MAA, Hamad DH, Faisal E, et al. Comparative analysis of immunological biomarkers in COVID-19 and bacterial pneumonia. *J Med Life.* 2023;16(12):1844-1851. doi:10.25122/jml-2023-0273.
35. Rosolowski M, Oberle V, Ahnert P, Creutz P, Witzernath M, Kiehnopf M et al. Dynamics of cytokines, immune cell counts and disease severity in patients with community-acquired pneumonia – Unravelling potential causal relationships. *Cytokine.* 2020;136:155263.
36. Sanz Codina M, Zeitlinger M. Biomarkers predicting tissue pharmacokinetics of antimicrobials in sepsis: A Review. *Clinical Pharmacokinetics.* 2022;61(5):593-617.
37. Kim JS, Lee JY, Yang JW, Lee KH, Effenberger M, Szpiro W, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics.* 2021;11(1):316-29.
38. Ramasamy S, Subbian S. Critical Determinants of Cytokine Storm and Type I Interferon Response in COVID-19 Pathogenesis. *Clinical Microbiology Reviews.* 2021 May 12;34(3).
39. Zanza C, Romenskaya T, Manetti AC, Franceschi F, La Russa R, Bertozzi G, et al. Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy. *Medicina.* 2022 Jan 18;58(2):144.
40. Montazersaheb S, Hosseiniyan Khatibi SM, Hejazi MS, Tarhriz V, Farjami A, Ghasemian Sorbeni F, et al. COVID-19 infection: an overview on cytokine storm and related interventions. *Virology Journal.* 2022 May 26;19(1).
41. Zanza C, Romenskaya T, Manetti AC, Franceschi F, La Russa R, Bertozzi G, et al. Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy. *Medicina.* 2022 Jan 18;58(2):144.