



SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO SECUNDARIO A INFECCIÓN POR VIRUS DE EPSTEIN-BARR

Agustina Ruiz Gómez
Servicio de Farmacia
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

ANTECEDENTES

Varón, 70 años, sin alergias medicamentosas conocidas

Ingresa por síndrome febril (4 días de evolución)

- Alteración hepática
 - colostasis indolora
 - plaquetopenia

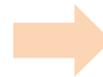
Ingreso a cargo de
Medicina Interna



Malestar general

Pico de fiebre
aislado

SOSPECHA COVID-19



Fiebre

Malestar general

Sudoración

Astenia

ANTECEDENTES

Varón, 70 años, sin alergias medicamentosas conocidas

Ingresa por síndrome febril (4 días de evolución)

- Alteración hepática
 - colostasis indolora
 - plaquetopenia

ANTECEDENTES PERSONALES

- Hipertensión arterial
- Dislipemia
- Diverticulosis colónica

Tratamiento ambulatorio

- Candesartán/hidroclorotiazida 32/12,5mg / 24 horas
- Rosuvastatina 5mg / 24 horas

- No inicio de nuevos fármacos
- No cambios en el tratamiento crónico
- No salidas del domicilio
- Viaje al extranjero previo

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA

TENSIÓN ARTERIAL

(TAS: 80-120 mmHg; TAD: 60-80 mmHg)

136/80 mmHg

TEMPERATURA

(Afebril: < 37,5 °C)

37 °C

FRECUENCIA CARDÍACA

(70-90 lpm)

90 lpm

SATURACIÓN DE OXÍGENO

(95-100%)

96%

BIOQUÍMICA

Creatinina (mg/dL)	Bilirrubina total (mg/dL)	Bilirrubina directa (mg/dL)	Ferritina (ng/mL)	GOT (U/L)	GPT (U/L)	GGT (U/L)	PCR (mg/dL)
(0,7 – 1,2)	(0,05 – 1,2)	(0,1 – 0,2)	(30 – 400)	(5 – 40)	(5 – 41)	(10 – 71)	(0 – 0,5)
1,67	5,23	4,86	1997	178	220	603	6,28

HEMOGRAMA

Hemoglobina (g/dL)	Hematocrito (%)	Plaquetas (x 103 / μ L)	Leucocitos (x 103 / μ L)	Neutrófilos (x 103 / μ L)	Linfocitos (x 103 / μ L)
(13,5 – 17,5)	(41 – 53)	(150 – 350)	(4,5 – 11)	(1,8 – 7,7)	(1 – 4)
15,6	45,4	86	17,34	5,93	6,87

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVA

PCR COVID-19

NEGATIVO

Test rápido virus Influenza A/B

NEGATIVO

SEROLOGÍA VÍRICA

Virus hepatotropos, VIH, CMV: NEGATIVO

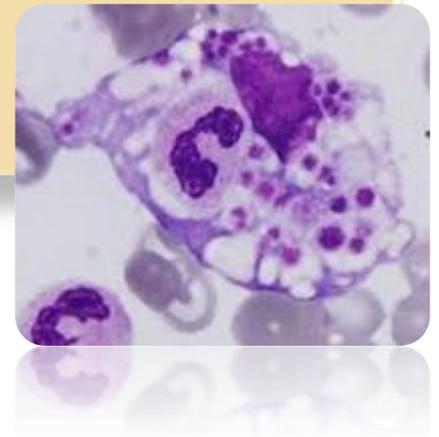
VEB

- Ac anti-VCA: **POSITIVO**
- Ac anti-EBNA: **NEGATIVO**

Día 4	Día 6	Día 11	Día 17
34.023 copias/mL	190.050 copias/mL	87.500 copias/mL	Indetectable

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y SECUNDARIO

- Infección por VEB
- Síndrome hemofagocítico (HLH) secundario a infección por VEB
- Fibrilación auricular
- Infiltrados pulmonares a estudio



HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Plan de tratamiento	Inicio	Fin
Dexametasona intravenosa (IV) 10 mg/m ² /día durante dos semanas.	Día 4	Día 17
Dexametasona IV 5 mg/m ² /día durante dos semanas.	Día 18	-
Inmunoglobulinas IV (IgIV) 1,5 g/kg divididos en seis dosis (0,25g/kg cada 48 horas).	Día 6	Día 16
Etopósido IV 150 mg/m ² dos veces por semana, durante tres semanas.	Día 6	-
Rituximab IV 375 mg/m ² una vez por semana.	Día 7	-
Aciclovir IV 500 mg/8 horas.	Día 6	-
Profilaxis antibacteriana: – Inicialmente: levofloxacino y fluconazol.	Día 6	Día 9
Profilaxis antibacteriana: – Modificación posterior a antimicrobianos de amplio espectro: meropenem, vancomicina y anidulafungina.	Día 10	-
Tocilizumab 600mg IV: 2 dosis separadas 48 horas.	Día 12	Día 14
Anakinra 100mg subcutáneo (SC), dosis única.	Día 19	Día 19

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Ingreso a cargo de Medicina Interna

- Colostasis indolora
- Febrícula
- RFA elevados
- Linfocitosis

Tratamiento empírico

Ceftriaxona IV 2g cada 24 horas (cinco días)

Falso negativo de COVID-19
síntomatología inicial digestiva

Cuadro viral no COVID-19
hepatitis vírica, con afectación parotídea

Ictericia orgánica

Descartar origen infeccioso o hematológico

EVOLUCIÓN CLÍNICA

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Regular estado general - Picos febriles - Sudoración profusa - Astenia | <ul style="list-style-type: none"> - Hiporexia - Empeoramiento taquipnea - Disnea - Adenopatías cervicales, axilar e inguinal |
|---|---|

	Día 1	Día 2	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8	
Ferritina (30 – 400 ng/mL)	1997		7085	10219	9112		14991	
Triglicéridos (30 – 150 mg/dL)	<u>Sospecha de HLH secundario a infección por VEB</u>							299
Hemoglobina (13,5 – 17,5 g/dL)	Interconsulta al Servicio de Hematología						7,7	8,4
Plaquetas (150 – 350 x 10 ³ /μL)	86,00	84,00	60,00	46,00	32,00	32,00	28,00	
Neutrófilos (1,8 – 7,7 x 10 ³ /μL)	5,93	5,00	4,82	5,63	7,36	5,70	4,25	

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Valoración por el Servicio de Hematología

Plan de tratamiento	Inicio
Dexametasona IV 10 mg/m ² /día durante dos semanas.	Día 4
IgIV 1,5 g/kg divididos en seis dosis (0,25g/kg cada 48 horas).	Día 6
Etopósido IV 150 mg/m ² dos veces por semana, durante tres semanas.	Día 6
Aciclovir IV 500 mg/8 horas.	Día 6
Profilaxis antibacteriana: – Inicialmente: levofloxacino y fluconazol.	Día 6



- Mejoría clínica
- Empeoramiento analítico

Estudio medular

Biopsia
adenopatías

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Consulta a Unidad de Cuidados Intensivos

Taquicardia

Taquipnea

Empeoramiento analítico

- ↑ RFA
- ↑ Bilirrubina
- ↑ Transaminasas
- ↓ Plaquetas

Electrocardiograma



Fibrilación auricular



Traslado a UCI

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Solicitud de autorización de RITUXIMAB al Servicio de Farmacia (SF)

Plan de tratamiento	Inicio
Dexametasona IV 10 mg/m ² /día durante dos semanas.	Día 4
IgIV 1,5 g/kg divididos en seis dosis (0,25g/kg cada 48 horas).	Día 6
Etopósido IV 150 mg/m ² dos veces por semana, durante tres semanas.	Día 6
Aciclovir IV 500 mg/8 horas.	Día 6
Rituximab IV 375 mg/m ² una vez por semana.	Día 7
Profilaxis antibacteriana: – Inicialmente: levofloxacino y fluconazol.	Día 6

Deterioro progresivo

- Ictericia colúrica en aumento
- Astenia intensa
- Sarcopenia
- Disnea en reposo

Exploración física

- AC: taquicardia, leve arritmia.
- AP: crepitantes bibasales, disminución murmullo vesicular.
- Abdomen: distendido, hepatomegalia dolorosa.
- Extremidades inferiores: edema con fóvea.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Durante el ingreso en UCI

Insuficiencia respiratoria

Radiografía de tórax

Infiltrados pulmonares bilaterales



**INTUBACIÓN
OROTRAQUEAL**

Insuficiencia renal

**Afectación
hepática**

**Trastornos
hemodinámicos**

**Trastornos
metabólicos**

Terapia continua de reemplazo renal

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Durante el ingreso en UCI

Plan de tratamiento	Inicio	
Dexametasona IV 10 mg/m ² /día durante dos semanas.	Día 4	
IgIV 1,5 g/kg divididos en seis dosis (0,25g/kg cada 48 horas).	Día 6	
Etopósido IV 150 mg/m ² dos veces por semana, durante tres semanas.	Día 6	
Aciclovir IV 500 mg/8 horas.	Día 6	
Rituximab IV 375 mg/m ² una vez por semana.	Día 7	
Profilaxis antibacteriana: – Inicialmente: levofloxacino y fluconazol.	Día 6	Día 9
Profilaxis antibacteriana: – Modificación posterior a antimicrobianos de amplio espectro: meropenem, vancomicina y anidulafungina.	Día 10	

Monitorización concentraciones
vancomicina por el SF

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Solicitud de autorización de TOCILIZUMAB y RUXOLITINIB al Servicio de Farmacia

Plan de tratamiento	Inicio	
Dexametasona IV 10 mg/m ² /día durante dos semanas.	Día 4	
IgIV 1,5 g/kg divididos en seis dosis (0,25g/kg cada 48 horas).	Día 6	
Etopósido IV 150 mg/m ² dos veces por semana, durante tres semanas.	Día 6	
Aciclovir IV 500 mg/8 horas.	Día 6	
Rituximab IV 375 mg/m ² una vez por semana.	Día 7	
Profilaxis antibacteriana: – Inicialmente: levofloxacino y fluconazol.	Día 6	Día 9
Profilaxis antibacteriana: – Modificación posterior a antimicrobianos de amplio espectro: meropenem, vancomicina y anidulafungina.	Día 10	
Tocilizumab 600mg IV: 2 dosis separadas 48 horas.	Día 12	Día 14

	Día 13	Día 14	Día 15	Día 16	Día 20	Día 23
IL-6 (0 – 7 pg/mL)	1366	1213	1093	756,6	656,9	271,1

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Situación actual

- Hemodinámicamente estable
- Mínimo nivel de sedación
- Notable mejoría intercambio gaseoso, además de radiológica

Carga viral VEB indetectable:

Disminución adenopatías

Día 4	Día 6	Día 11	Día 17
34.023 copias/mL	190.050 copias/mL	87.500 copias/mL	Indetectable

Recuperación leve pancitopenia

Continúa precisando TCRR

Añadir **ANAKINRA** a la terapia dirigida según evolución

DISCUSIÓN

Síndrome hemofagocítico (o linfohistiocitosis hemofagocítica)

Respuesta inflamatoria
exacerbada y patológica

Hiperactivación de macrófagos y células T citotóxicas
+
Secreción masiva de citoquinas proinflamatorias

Primaria

- Origen genético
- Frecuente en pediatría
- Mutaciones:
 - Citotoxicidad linfocitaria
 - Regulación inmune

Secundaria

- Adquirida
- Habitual en adultos
- Desencadenantes:
 - Infecciones
 - Neoplasias malignas
 - Trastornos autoinmunes → **SAM**

DISCUSIÓN

Síndrome hemofagocítico (o linfohistiocitosis hemofagocítica)

Respuesta inflamatoria
exacerbada y patológica

Hiperactivación de macrófagos y células T citotóxicas
+
Secreción masiva de citoquinas proinflamatorias

Infecciones víricas

- VEB
- VIH
- CMV
- Bacterias
- Parásitos
- Hongos

Secundaria

- Adquirida
- Habitual en adultos
- Desencadenantes:
 - Infecciones
 - Neoplasias malignas
 - Trastornos autoinmunes → **SAM**



DISCUSIÓN

Epidemiología

- Mortalidad: 20 – 88%.

Enfermedad refractaria, infecciones secundarias o progresión de la enfermedad desencadenante subyacente.

- Remisión parcial: 49%.
- Remisión parcial: 27%.



Síntomas

- Fiebre recurrente
- Disfunción hepática
- Citopenias
- Cuadro similar a sepsis → progresión a insuficiencia de diversos órganos

DISCUSIÓN

Diagnóstico

Criterios diagnósticos HLH-2004

Fiebre

Esplenomegalia

Citopenias (> 2 líneas afectadas en sangre periférica)

- Hb < 90 g/L
- Plaquetas < $100 \times 10^9/L$
- Neutrófilos < $1,0 \times 10^9/L$

Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia

- Triglicéridos ≥ 265 mg/dL
- Fibrinógeno $\leq 1,5$ g/L

Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos (sin evidencia de malignidad)

Mínima o nula actividad de células NK

Ferritina ≥ 500 $\mu\text{g/L}$

CD25 (receptor IL-2 soluble) ≥ 2400 U/mL



Juicio clínico del facultativo

5 / 8 criterios

- Si elevada sospecha:
podrá iniciarse terapia dirigida
- Hiperferritinemia:
motivo de sospecha HLH

DISCUSIÓN

Tratamiento

Disminución de la inflamación

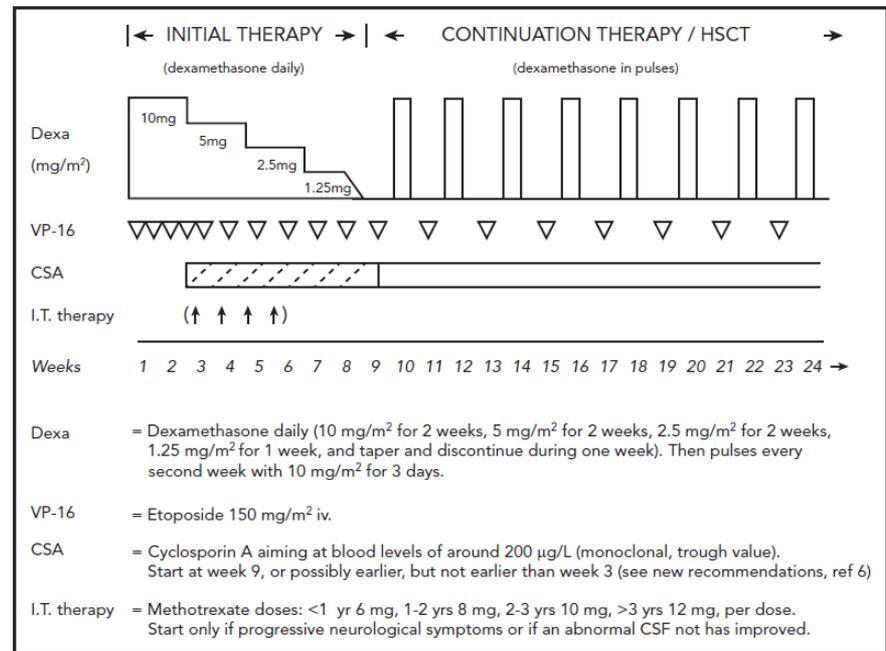
Quimio e inmunoterapia

Eliminación de los desencadenantes

Terapia dirigida

INDIVIDUALIZACIÓN

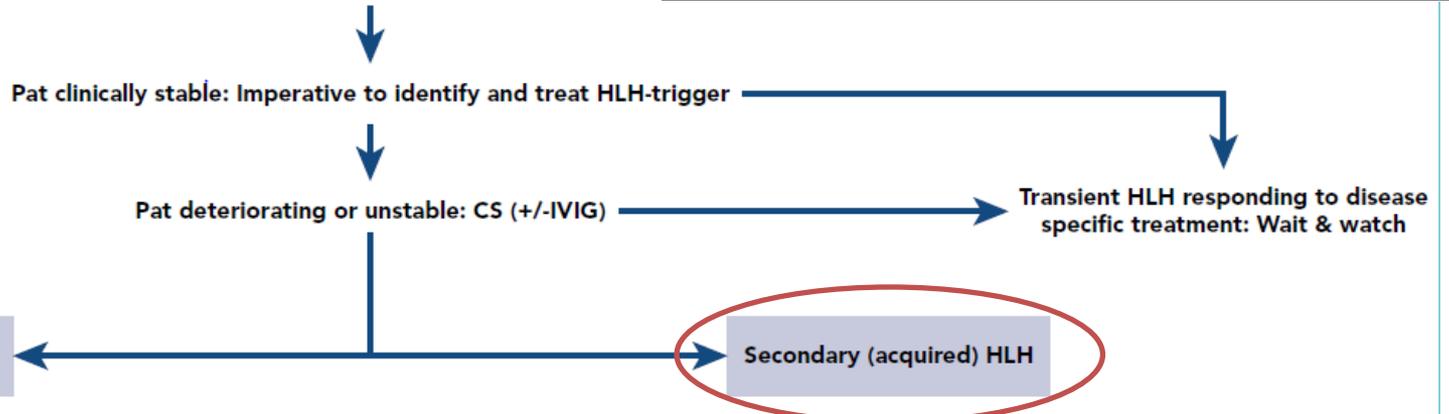
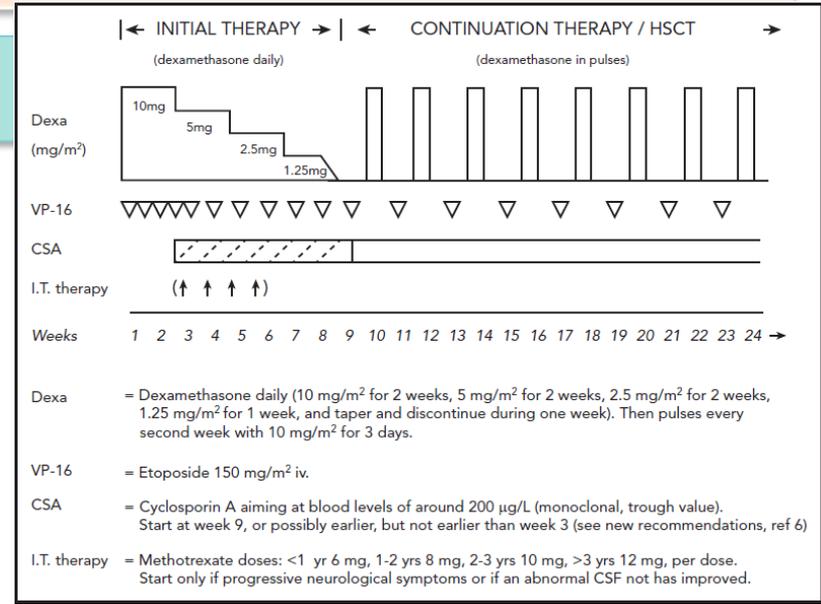
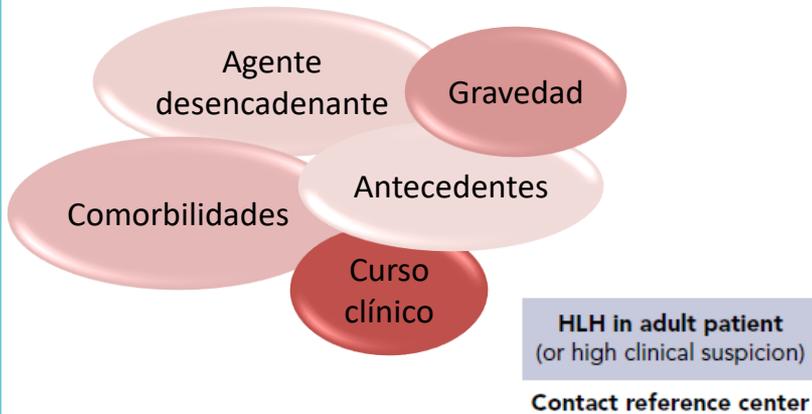
PROTOCOLO HLH-94



DISCUSIÓN

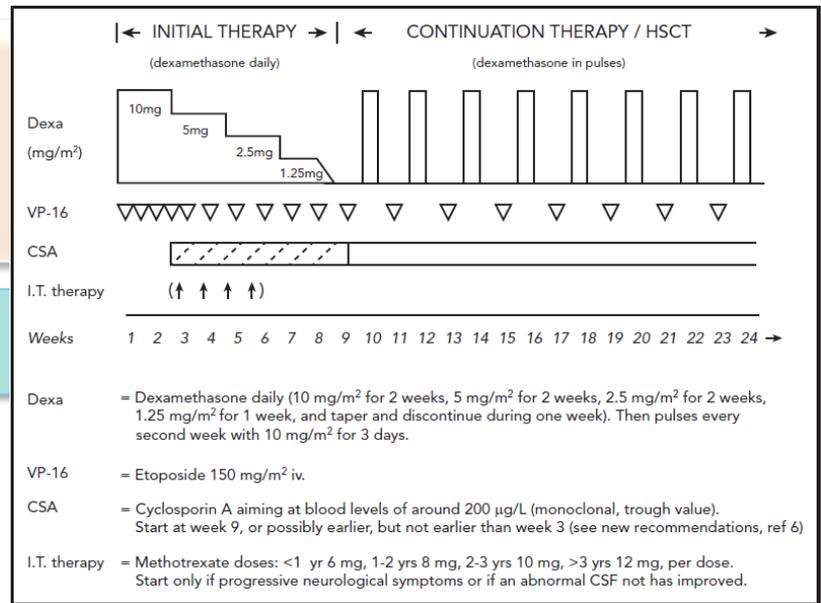
PROTOCOLO HLH-94

Tratamiento

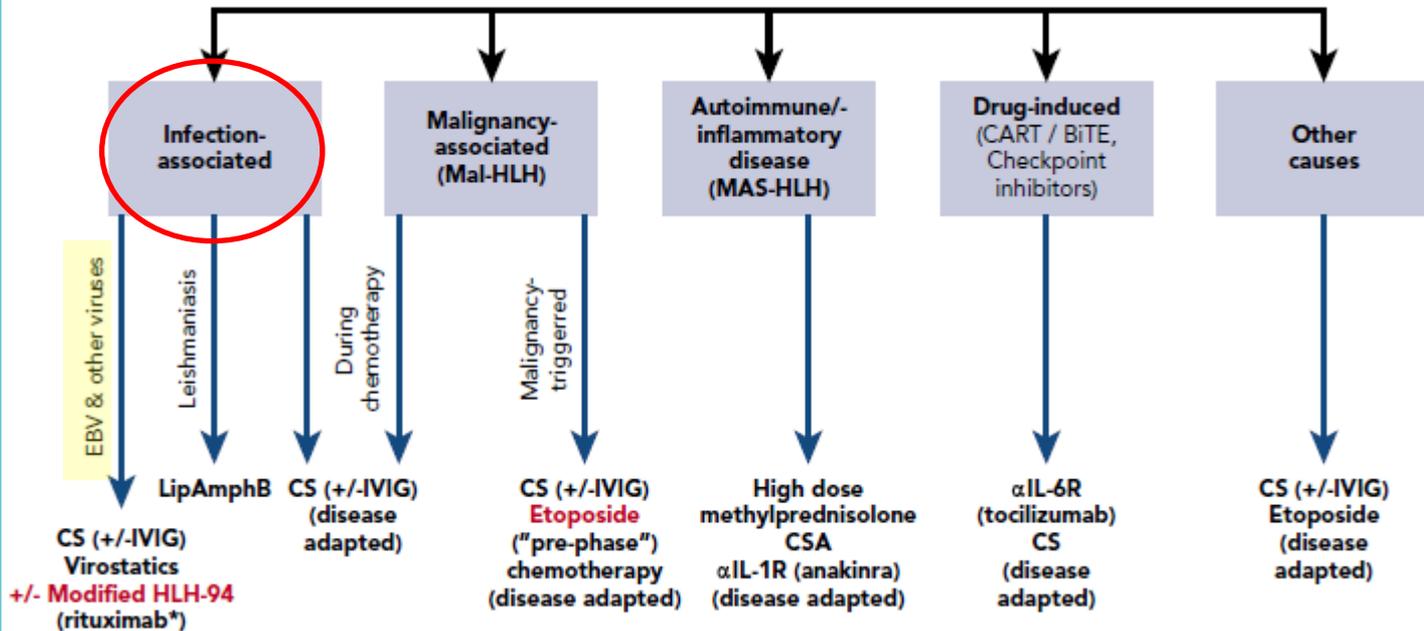


DISCUSIÓN

Tratamiento



Secondary (acquired) HLH



RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO

PROFILAXIS ANTIMICROBIANA AMPLIO ESPECTRO

Pneumocystis jirovecii y hongos

Reevaluar necesidad de profilaxis
(HLH en remisión)

Evitar tratamiento inmunosupresor prolongado



Desarrollo de infecciones secundarias

OTRAS OPCIONES DE TRATAMIENTO

TOCILIZUMAB
(anti-IL-6)

Síndrome liberación citoquinas
(células CAR-T)

ANAKINRA
(anti-IL-1)

Síndrome de activación
macrofágica (SAM)

RUXOLITINIB
(Ø JAK selectivo)

RESUMEN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO

- Validación de las prescripciones médicas:
 - Tratamiento quimioterápico, inmunomodulador, antiviral y profiláctico.
- Elaboración de informes de FFT:
 - Rituximab
 - Tocilizumab
 - Ruxolitinib
 - Anakinra
- Monitorización de las concentraciones plasmáticas de vancomicina.
- Monitorización de la toxicidad farmacológica.
- Seguimiento farmacoterapéutico y farmacovigilancia.



¡MUCHAS GRACIAS!