

## CASO CLÍNICO

# Hemorragia alveolar secundaria a lupus eritematoso generalizado, tratada con factor VII recombinante activado. Informe de un caso y revisión de la literatura

Raúl Carrillo-Esper,<sup>a\*</sup> Sandra Elizondo-Argueta,<sup>b</sup> Martín de Jesús Sánchez-Zúñiga<sup>c</sup>  
y Jorge Raúl Carrillo-Córdova<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Ángeles Lomas, México D.F., México

<sup>b</sup>Facultad de Medicina, UNAM, México D.F., México

<sup>c</sup>Servicio de Terapia Intensiva, Hospital Sante Fé, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 3 de mayo de 2006

Aceptado: 06 de octubre de 2006

## RESUMEN

*La hemorragia alveolar es una complicación grave del lupus eritematoso generalizado (LEG), asociada a una elevada mortalidad. El tratamiento de esta complicación se apoya en el uso de corticoesteroides, ciclofosfamida; en algunas series, se recomienda el uso de metrotexate, azatioprina y plasmaférésis. En la literatura se encuentra un solo caso informado en el cual se informa el empleo del factor VII recombinante activado (FVIIra) como opción terapéutica para la hemorragia secundaria a alveolitis, refractaria al tratamiento habitual. Presentamos el caso de una paciente que desarrolló hemorragia alveolar grave con diagnóstico previo de LEG y que se manejó con FVIIra.*

**Palabras clave:**  
*Hemorragia alveolar, factor VIIra, lupus eritematoso generalizado*

## SUMMARY

*Alveolar hemorrhage is a severe complication of systemic lupus eritematosus (SLE) associated with high mortality. Treatment includes administration of steroids and cyclophosphamide. Additionally, some reports have recommended the use of plasmapheresis, azathioprine and methotrexate. There is a single case reported in the literature in which recombinant activated factor VII (rFVIIa) was used to control severe hemorrhage secondary to alveolitis unresponsive to standard treatment. We report the case of a patient with SLE who developed severe alveolar hemorrhage unresponsive to standard measures, but who was successfully treated with rFVIIa.*

## Keywords:

*Alveolar hemorrhage, recombinant activated factor VII, systemic lupus eritematosus*

## Introducción

**L**a hemorragia alveolar (HA) es una complicación grave del lupus eritematoso generalizado (LEG) con una incidencia del 2 al 5.4% y representa del 1.5 al 3.7% de los ingresos hospitalarios por LEG; su mortalidad es del 23 al 92%.<sup>1-3</sup>

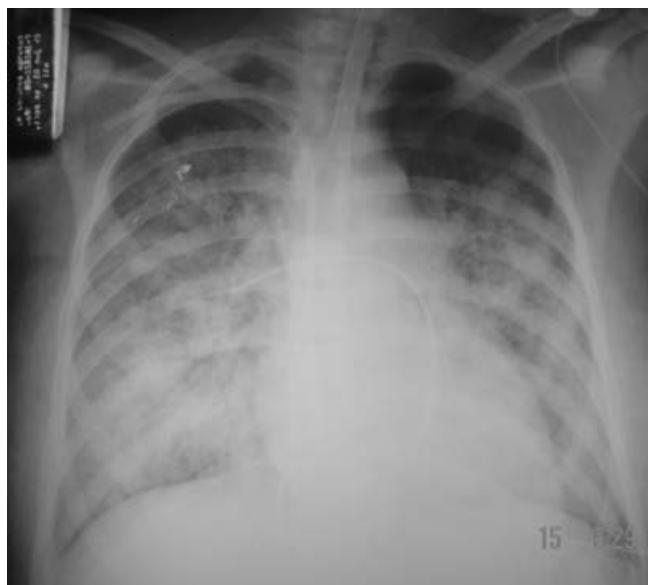
El manejo de esta complicación se apoya en el uso de corticoesteroides, ciclofosfamida; en algunas series, se recomienda el empleo de metrotexate, azatioprina y plasmaférésis. El factor VII recombinante activado (FVIIra) es una nueva alternativa terapéutica para el manejo de hemorragia grave de diferente etiología (hemofilia, trauma, hemorragias cerebrales y postoperatoria, etc). Hasta el momento, solo hay un caso reportado de HA manejado con FVIIra.<sup>3,4</sup>

El objetivo de este informe es describir un caso de HA masiva secundaria a LEG, refractaria al tratamiento con inmunosupresores que respondió al FVIIra, así como revisar la literatura al respecto.

## Caso clínico

Enferma de 18 años con diagnóstico de LEG y neuropatía. Ingresó a la Unidad de Terapia Intensiva por actividad lúpica caracterizada por crisis convulsivas tonicoclónicas generalizadas, artritis, anticuerpos antinucleares positivos e hipocomplementemia por lo que se inició tratamiento con metilprednisolona (1 g cada 24 horas por tres días) y ciclofosfamida (1 g dosis única) con evolución satisfactoria. Despues de

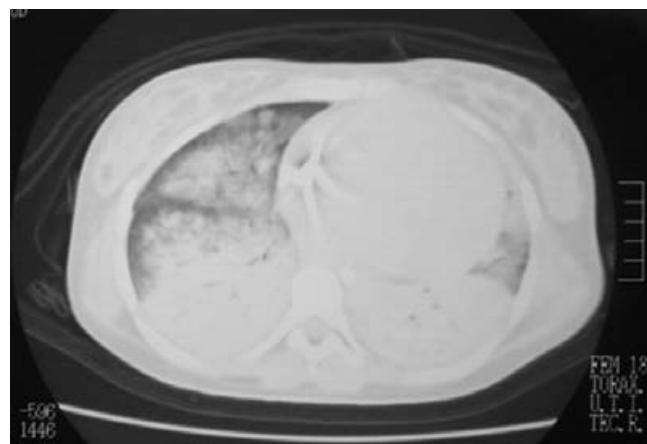
\* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Raúl Carrillo-Esper. Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Ángeles Lomas, Vialidad de la Barranca s/n, Colonia Valle de las Palmas, 52763, Huixquilucan, Estado de México, México. Tel.: (52 55) 5246 5000 ext. 5155, 5156 y 5174. Correo electrónico: seconcapcma@mail.medinet.net.mx.



**Figura 1.** Radiografía de tórax que muestra infiltrado pulmonar bilateral secundario a hemorragia pulmonar.

la mejoría, presentó en forma súbita tos, disnea, hemoptisis masiva, hipoxemia, choque hipovolémico, temperatura de 38.5º C, caída de 3 g de la hemoglobina (de 8.6 a 5.5 g/dL) y disminución de la cuenta plaquetaria de 98,000 a 35,000 mm<sup>3</sup> por lo que requirió de intubación orotraqueal. Una vez intubada se notó salida de sangre fresca a través del tubo orotraqueal. Se empezó apoyo ventilatorio mecánico y reanimación dirigida por metas.<sup>5</sup> En la placa simple de tórax se observó infiltrado alveolar difuso bilateral lo que se corroboró en la tomografía axial computada (Figuras 1 y 2).

El ecocardiograma mostró dilatación moderada de las cavidades derechas, hipertensión pulmonar (presión pulmonar media 30 mmHg) y fracción de expulsión del 65% con disfunción diastólica leve. Se realizó fibrobroncoscopia en la que se constató salida de sangre fresca a través de ambos bronquios principales. No fue posible la toma de biopsia pulmonar transbronquial debido a la magnitud de la hemorragia y al deterioro hemodinámico y respiratorio que presentó durante el procedimiento. Se manejó con concentrados eritrocitarios y por alargamiento de tiempos de coagulación y trombocitopenia con plasma fresco congelado, crioprecipitados y aféresis plaquetaria, además de intensificar



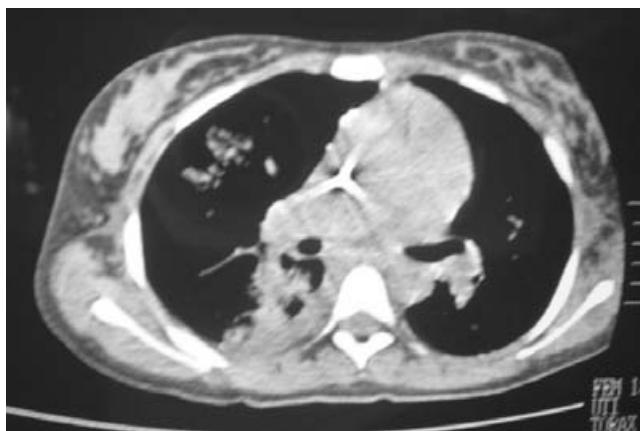
**Figura 2.** TAC de tórax durante el primer evento de hemorragia pulmonar en donde se observa infiltrado alveolar y colapso pulmonar.

el tratamiento inmunosupresor con esteroides. A pesar de lo anterior la enferma continuó con hemorragia activa, hipotensión, taquicardia y mayor deterioro del intercambio gaseoso por lo que requirió manejo con base en reclutamiento alveolar con protección pulmonar. Por este motivo se decidió iniciar tratamiento con FVIIra a dosis de 100 mcg/kg con lo que se observó disminución significativa de la hemorragia y mejoría del estado hemodinámico, intercambio gaseoso y tiempos de coagulación. Seis horas después presentó nuevo evento de inestabilidad hemodinámica e hipoxemia secundario a reactivación de la hemorragia pulmonar. Con una angiografía pulmonar se descartó la presencia de malformación vascular y/o vaso sangrante. Se administró una segunda dosis de 100 mcg/kg de FVIIra con lo que se controló la hemorragia pulmonar sin nueva reactivación, con normalización de los tiempos de coagulación e incremento de la cuenta plaquetaria sin requerir de hemoderivados adicionales (Cuadros I y II). En las siguientes horas, se logró estabilidad hemodinámica con mejoría progresiva de los infiltrados pulmonares (Figuras 3 y 4) y del intercambio gaseoso, lo que permitió el retiro de la ventilación mecánica. Los hemocultivos, urocultivo, mielocultivo, cultivo de secreción bronquial y punta de catéter fueron negativos y de igual manera el panel viral. La procalcitonina fue negativa en varias determinaciones. Fue dada de alta de la Unidad de Terapia Intensiva.

**Cuadro I. Resultados de laboratorio antes y después del uso de FVIIra**

Plaquetas (10 <sup>3</sup> /μl)			TTPa (segundo)			TP (% de actividad)			Hb (g/dL)			Fibrinógeno (mg/dL)		
A	1D	2D	A	1D	2D	A	1D	2D	A	1D	2D	A	1D	2D
35	45	50	69	50	25	40	50	90	5.5	8.9	9	180	200	260

A=Antes; 1D=Primera dosis; 2D=Segunda dosis; TTPa=Tiempo tromboplastina activada (normal: 20-40 segundos); TP=Tiempo de protrombina (normal: 10-14 segundos 60-100%); Hb=Hemoglobina (normal: 12-16 g/dL); Fibrinógeno (normal: 200-400 mg/dL).



**Figura 3.** TAC de tórax en donde se observa disminución significativa del infiltrado alveolar y colapso pulmonar.

## Discusión

La HA es una complicación poco frecuente del LEG pero se asocia a una elevada morbilidad. Las series de HA publicadas en la literatura son descriptivas e incluyen un pequeño número de pacientes, una de las más grandes es la de Barile con 34 enfermos.<sup>2,3,7</sup>

La HA se presenta clínicamente con un patrón muy heterogéneo desde una forma crónica hasta un evento catastrófico agudo de hemoptisis masiva asociada a choque hipovolémico y deterioro cardiopulmonar que pone en peligro la vida del paciente.<sup>6,7</sup>

La mayoría de los enfermos con HA secundaria a LEG tienen este diagnóstico antes de que se presente el primer evento de hemorragia; sin embargo, ésta puede ser la manifestación inicial del padecimiento en el 12 al 20% de los casos. En la forma crónica de la HA por LEG se deberá realizar diagnóstico diferencial con hemosiderosis pulmonar idiopática o anemia por deficiencia de hierro secundaria a pérdida crónica de sangre. En los enfermos que no tienen un diagnóstico preestablecido de LEG se excluirán otras alternativas diagnósticas como son el Síndrome de Goodpasture o la Granulomatosis de Wegener.<sup>2,3</sup>

La mayoría de los enfermos con HA secundaria a LEG son mujeres jóvenes. El cuadro clínico se presenta de manera súbita y se caracteriza por tos, disnea y en ocasiones fiebre. La tríada clásica de hemoptisis, caída del hematocrito e infiltrados pulmonares no se presenta en todos los enfermos.

### Cuadro II. Uso de hemoderivados antes y después de las dosis de FVIIra

PFC			CE			CP			CRIOP		
A	D	T	A	D	T	A	D	T	A	D	T
6	2	8	3	1	4	10	0	10	30	0	0

A = Antes; D = Despues; T = Total; PFC = Plasma fresco congelado; CE = Concentrado eritrocitario; CP = Concentrados plaquetarios; CRIOP = crioprecipitados, (cantidades en unidades).



**Figura 4.** Radiografía de tórax tomada al egreso de la UTI en la que se observa resolución de los infiltrados pulmonares.

Los infiltrados alveolares habitualmente son difusos y heterogéneos pero pueden mostrarse en parches o con patrón segmentario o lobar. En la serie de Abud-Mendoza, el 17% de los enfermos no tuvieron infiltrados pulmonares. La insuficiencia respiratoria es frecuente y se encuentra hasta en el 50% de los enfermos.<sup>3,8,9</sup>

La disminución en la hemoglobina y en el hematocrito es característico de este síndrome en el 75 al 100% de los pacientes. Los anticuerpos antinucleares son positivos y los niveles de complemento disminuyen. A pesar de haber encontrado en una serie de pacientes con HA niveles elevados de anticuerpos anticardiolipina, no se corroboró en otras series.<sup>4</sup>

La nefropatía lúpica se asocia a la HA en un 75 a 93%, como en el caso de nuestra paciente, la cual por la gravedad del deterioro hemodinámico desarrolló insuficiencia renal aguda que requirió de apoyo sustitutivo logrando mantener función renal residual.<sup>10,11</sup>

En el diagnóstico diferencial de la HA secundaria a LEG es imperativo descartar un proceso infeccioso agregado. En las diferentes series, la asociación de HA con infección es del 10 al 32% de los casos; los agentes etiológicos más frecuentemente aislados son: *Citomegalovirus*, *Herpes virus*, *Legionella*, *Aspergillus*, *Klebsiella* y *Staphylococcus*. La intubación y la ventilación mecánica predisponen al desarrollo de un proceso infeccioso lo que incrementa la mortalidad hasta un 100%.<sup>3</sup> En nuestra enferma no se presentó proceso infeccioso, los cultivos fueron persistentemente negativos al igual que la procalcitonina que es un marcador de infección fundamentalmente bacteriana.<sup>2,3,12</sup>

La broncoscopia con lavado broncoalveolar es útil para demostrar la HA, la toma de muestras para cultivos y la búsqueda de macrófagos cargados con hemosiderina. La biopsia pulmonar ya sea transbronquial o a cielo abierto es necesaria para llegar al diagnóstico de la enfermedad cuando no se presentan las manifestaciones clásicas y no hay evidencia serológica de lupus. El estudio histopatológico

muestra habitualmente infiltrado intersticial por mononucleares y polimorfonucleares, membranas hialinas, necrosis alveolar, edema, trombosis microvascular, proliferación de la íntima vascular y trombos intramurales organizados.

La capilaritis se describe cada vez con más frecuencia asociada a la HA y llega a presentarse hasta en el 80% de los casos. En la microscopía electrónica se observa material granular electrodenso que corresponde a depósitos granulares de IgG y C3 a nivel alveolar, intersticial y endotelial.<sup>2-4</sup>

Las opciones terapéuticas descritas para el manejo de la HA asociada a LEG son esteroides, ciclofosfamida, azaatioprina, metrotexate y plasmaférésis, pero debido a la baja incidencia de esta entidad y a las pocas series publicadas no hay estudios aleatorios que comparen la eficacia de estas opciones terapéuticas. Como tratamiento de primera línea, se emplean los esteroides en dosis elevadas, a los que se agrega cuando no hay respuesta ciclofosfamida. La azaatioprina, 6-mercaptopurina, metrotexate y plasmaférésis se indican como terapia de rescate en pacientes que no responden a la combinación de esteroides y ciclofosfamida.<sup>2-4</sup>

En el presente caso se decidió usar el FVIIra por la falta de respuesta al manejo con dosis altas de metilprednisolona, ciclofosfamida y hemoderivados para el control de la hemorragia y ante la imposibilidad de realizar plasmaférésis por la grave inestabilidad hemodinámica.

El FVIIra es una glucoproteína de 406 aminoácidos, análogo sintético del FVII plasmático con una estructura y actividad similar, un peso molecular de 50 KDa y una vida media de 3 horas. Su efecto es inmediato y la hemostasia clínica se observa a los 10 minutos. Se desarrolló a partir de los años ochenta para el tratamiento de la hemorragia en enfermos con hemofilia congénita con inhibidores y en algunos casos para pacientes con deficiencia congénita del factor VII. A partir de los años noventa, se publicaron las primeras series de su uso en enfermos no hemofílicos con hemorragia grave de diferente etiología.<sup>14-17</sup>

La dosis de FVIIra utilizada en diferentes reportes es de 40 hasta 300 mcg/kg. La dosis recomendada en paciente grave con hemorragia microvascular es de 60 a 100 mcg/Kg en bolo, con una segunda dosis a los 20 minutos en caso de no haber obtenido control hemostático satisfactorio. En nuestra enferma, administramos una primera dosis de 100 mcg/kg y fue necesaria, debido al resangrado, una segunda dosis para obtener una adecuada respuesta.<sup>14-17</sup>

Las elevadas concentraciones séricas alcanzadas con el uso del FVIIra inducen hemostasia al favorecer la generación de trombina en la superficie de las plaquetas activadas sin requerir del complejo FVII-factor tisular, además de ser específica al sitio de daño endotelial. En los enfermos con vasculitis, los niveles plasmáticos de inhibidor de la vía del factor tisular son elevados y se ha demostrado que su concentración es hasta 20 veces mayor en pacientes con daño pulmonar agudo, lo cual es secundario a la presencia de macrófagos alveolares activados por lo que, mediante el uso de FVIIra, se logra evitar la acción de este potente inhibidor al activar el inhibidor fibrinolítico inducido por trombina (AIFT).<sup>1,13-15</sup>

En la literatura, existe otro reporte del empleo de FVIIra en hemorragia alveolar de tipo inmunológico descrito por Be-

tensley y col. en un paciente con hemorragia pulmonar masiva secundaria a vasculitis con respuesta satisfactoria. La relación causal entre la aplicación del FVIIra y la mejoría de la paciente sugiere que la acción terapéutica estuvo relacionada con el control de la hemorragia ante la evidencia de deterioro y agravamiento a pesar del uso de esteroides y ciclofosfamida. También se ha reportado su efectividad en dos casos de hemorragia alveolar difusa asociada a trasplante de médula ósea.<sup>1,18,19</sup>

En conclusión, la HA es una complicación grave del LEG asociada a una elevada mortalidad. El caso descrito ilustra la utilidad del FVIIra en la HA lúpica refractaria al manejo con metilprednisolona y ciclofosfamida. A pesar de que existen pocos informes en la literatura, proponemos al FVIIra como una alternativa terapéutica para el manejo de esta entidad. Al ser un tratamiento novedoso se requieren más estudios para evaluar su eficacia y seguridad y poder así recomendar su empleo con base en la evidencia.

## Referencias

1. Betensley AD, Yankansas JR. Factor VIIa for alveolar hemorrhage in microscopic polyangiitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1291-1292.
2. Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ. Alveolar hemorrhage in Systemic Lupus Erythematosus: presentation and management. *Chest* 2000;118:1083-1090.
3. Collard HR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Crit Care Clin* 2004;18:583-592.
4. Primack SL, Miller RR, Müller NL. Diffuse pulmonary hemorrhage: clinical, pathologic, and imaging features. *Am J Roentgenol* 1995;164:292-300.
5. Dellingen RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-873.
6. Raj R, Murin S, Matthay RA, Wiedemann HP. Systemic lupus erythematosus in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2002;18:781-803.
7. Barile LA, Jara LJ, Medina-Rodríguez F, et al. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6:445-448.
8. Abud-Mendoza C, Díaz Jouanen E, Alarcon-Segovia D. Fatal pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus: ocurrente without hemoptysis. *J Rheumatol* 1985;12:558-556.
9. Dweik RA, Arroliga AC, Cash JM. Alveolar hemorrhage in patients with rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am*, 1997;23:395-410.
10. Lee JG, Joo KW, Chung WK, Jung YC, Zheung SH, Yoon HJ, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in lupus nephritis. *Clin Nephrol* 2001;55(4):282-288.
11. Hughson MP, He Z, Henegar J, McMurray R. Alveolar hemorrhage and renal microangiopathy in systemic lupus erythematosus, Immune complex small vascular injury with apoptosis. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:475-483.
12. Balc C, Sungurtekin H, Gürses E, Sungurtekin U, Kaptanoglu B. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Crit Care* 2003;7:85-90.
13. Meijer K, de Graaff WE, Drenen SM, van der Meer J. Successful treatment of massive hemoptysis in acute leukemia with recombinant Factor VIIa. *Arch Intern Med* 2000;160:2216-2217.
14. Carrillo ER, Salmeron NP, Carvajal RR, Contreras DV, Hernández AC. Rompiendo el paradigma del modelo humoral al modelo celular de la coagulación. Aplicación clínica en el enfermo grave. *Rev Asoc Mex Med Crti Ter Int*, 2004;18:17-23.
15. Enomoto MT, Thorborg P. Emerging off-label Uses for Recombinant Activated Factor VII: Grading the Evidence. *Crit Care Clin* 2005;21:611-632.
16. Hoffman M, Monroe III MD. The action of high-dose factor VIIa in a cell-based model hemostasis. *Disease-a-Month* 2003;49:1-7.
17. Veldman A, Hoffman M, Ehrenforth S. New Insights into the Coagulation System and Implication for New Therapeutic Options recombinant Factor VIIa. *Curr Med Chem*, 2003;10:797-811.
18. Pastores MS, Papadopoulos E, Voigt L, Helpert AN. Diffuse Alveolar Hemorrhage After Allogenic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. Treatment With Recombinant Factor VIIa. *Chest* 2003;124:2400-2403.
19. Hicks K, Peng D, Gajewski JL. Treatment of diffuse alveolar hemorrhage after allogenic bone marrow transplant with recombinant factor VIIa. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:975-978.