

# Uso de factor VII recombinante activado para el manejo de hemoptisis masiva en la unidad de terapia intensiva. reporte de un caso y revisión de la literatura

Raúl Carrillo Esper,\* José Carlos Herrera García,\*\* Luis Daniel Carrillo Córdoba\*\*\*

## Resumen

La hemoptisis masiva es de etiología multifactorial y se asocia a elevada morbilidad. El tratamiento deberá ser temprano y oportuno e incluye protección de la vía aérea, medidas generales de apoyo y control de la hemorragia en base a fibrobroncoscopia, fotocoagulación con láser, embolización de la arteria bronquial responsable del sangrado y en casos refractarios cirugía. El factor VII recombinante activado (rFVIIa) es una alternativa terapéutica para control de la hemorragia crítica aguda en pacientes hemofílicos y no hemofílicos. Existen numerosas publicaciones de su efectividad en hemorragia secundaria a trombocitopenia, trombocitopatía, trauma, hepatopatía, toxicidad por anticoagulantes orales, hemorragia secundaria a cirugía cardíaca, hemorragia periparto, etc. pero se han descrito pocos casos a nivel mundial de su uso para el manejo de hemorragia de origen pulmonar. El objetivo de este trabajo es describir el uso de rFVIIa en una paciente con hemoptisis masiva secundaria a bronquiectasias que fue manejada en el Servicio de Terapia Intensiva de la Fundación Médica Sur y revisar la literatura.

**Palabras clave:** Hemoptisis masiva, factor VII recombinante activado, bronquiectasias.

## Abstract

Massive hemoptysis has multifactorial etiology and high morbimortality. The treatment of this pathology must be early and timely and includes airway control, support measures and hemorrhage control based on fibrobronchoscopy, laser photocoagulation, arterial embolization and surgery. Recombinant activated VII factor (rFVIIa) is a novel therapeutic approach for acute critical bleeding in hemophilic and non hemophilic patients. There are lots of publications concerning its effectiveness in hemorrhage secondary to thrombocytopenia, thrombocytopathy, trauma, hepatopathy, hepatic transplantation, oral anticoagulant intoxication, postcardiac surgery bleeding, etc., but worldwide there are not reports for its use in massive hemoptysis. The objective of this paper is to describe the rFVIIa use in a patient with massive hemoptysis secondary to bronchiectasia treated in the intensive care unit of the Clinic Foundation Medica Sur and to review the literature.

**Key words:** Massive hemoptysis, recombinant activated factor VII, bronchiectasia.

## Introducción

La hemoptisis (del griego *haima* que significa sangre y *ptysis*, expectorar) es la expectoración de sangre originada en el tracto respiratorio por debajo de la glo-

tis (traquea, sistema bronquial, parénquima pulmonar). Se clasifica de acuerdo a la magnitud de la hemorragia en leve (menos de 30 mL/24 h), moderada (30 a 200 mL/24 h), grave (200-500 mL/24 h) y masiva (mayor de 600 mL/24 h), esta última es una emergencia médica que pone en peligro la vida del paciente.<sup>1</sup> La mayoría de los casos de hemoptisis se originan en las arterias bronquiales y tiende a ser significativa por la presión que manejan estos vasos y su etiología incluye neoplasias, vasculitis, trauma, fármacos, tóxicos, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, sarcoidosis, iatrogénica. Independientemente de la etiología su mortalidad llega a ser hasta del 38%.<sup>2</sup> El diagnóstico deberá ser temprano y oportuno pues de este dependerá el tratamiento definitivo. En los casos

\* Jefe UTI Fundación Clínica Médica Sur. Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Profesor Titular de Posgrado de Medicina del Enfermo en Estado Crítico UNAM.

\*\* Residente de Segundo año de la Especialidad de Medicina Interna. Fundación Clínica Médica Sur.

\*\*\* Pregrado. Facultad de Medicina Grupo NUCE. UNAM.

Fundación Clínica Médica Sur, México, D.F.

de hemoptisis masiva el control de la hemorragia es fundamental y para lograrlo se cuenta con medidas no quirúrgicas y quirúrgicas.<sup>3,4</sup> Dentro de los procedimientos terapéuticos la broncoscopia con electrocauterio endobronquial y coagulación con láser son una buena alternativa. La embolización de la arteria bronquial es efectiva y en casos refractarios se indica la resección del segmento o lóbulo afectado.<sup>5</sup> El factor VII recombinante activado (rFVIIa) se introdujo a la práctica clínica en los 80 como un agente prohemostático para enfermos hemofílicos con inhibidores, que ha demostrado al paso del tiempo su eficacia y seguridad para el control de la hemorragia crítica aguda de diferente etiología. Existen pocas publicaciones a nivel mundial de su uso en la hemorragia masiva de origen pulmonar.<sup>7-16</sup> El objetivo de este trabajo es describir un caso de hemoptisis masiva secundaria a bronquiectasias manejada con rFVIIa y revisar la literatura.

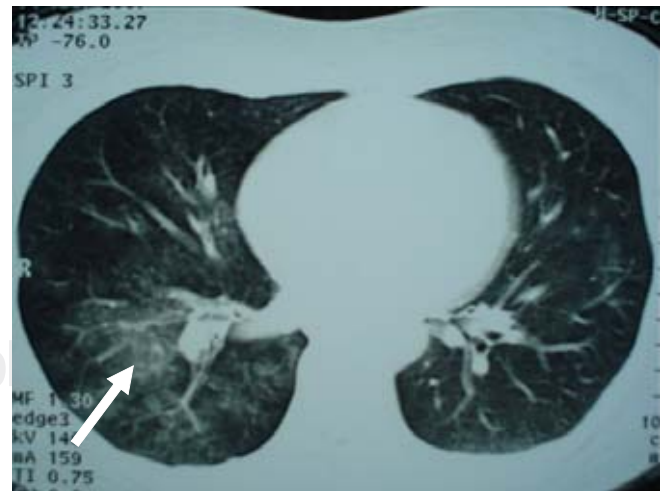
### Caso clínico

Paciente de 39 años, previamente sana y sin antecedentes de importancia. Inició su padecimiento con tos por accesos en un inicio seca y posteriormente con expectoración hemoptóica. Se diagnosticó enfermedad ácido péptica y bronquitis, y el manejo fue con ranitidina, omeprazol y ciprofloxacino sin especificar dosis, con lo que no presentó mejoría. Por la persistencia de la tos con expectoración hemoptóica acude al Servicio

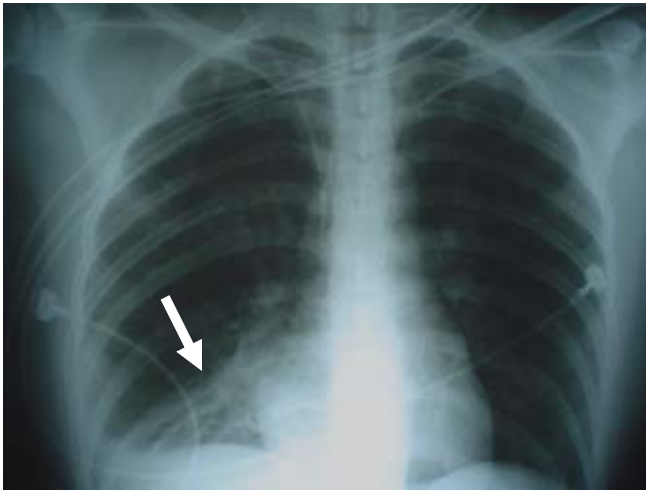
de Urgencias de la Fundación Clínica Médica Sur en donde se realizó panendoscopia con el reporte de gastritis erosiva superficial. En la nasofibrosocopia se observaron restos hemáticos, sin presencia de vaso sangrante. El estudio de la expectoración mostró coágulo hemático y macrófagos espumosos. La placa simple de tórax de ingreso fue normal y en la tomografía axial computada (TAC) se observó discreto infiltrado en el lóbulo inferior derecho (*Figuras 1 y 2*). Con el diagnóstico de bronquitis aguda se inició manejo con loratadina, pseudoefedrina y amoxicilina/clavulanato con lo que presentó mejoría caracterizada por disminución de la tos y desaparición de la expectoración hemoptóica. Los tiempos de coagulación, cuenta plaquetaria normales. No ingesta de aspirina, antiinflamatorios no esteroideos y/o anticoagulantes. Al cuarto día de su internamiento presentó de manera súbita tos por accesos con expectoración hemoptóica y posteriormente hemoptisis que se cuantificó en 600 mL, asociada a insuficiencia respiratoria, taquicardia, diaforesis e hipotensión, motivo por el cual ingresó al Servicio de Terapia Intensiva. A su ingreso se inició con reanimación dirigida por metas con lo que se logró estabilidad hemodinámica y cardiopulmonar. En la placa de tórax se observó infiltrado basal derecho de tipo mixto y en la TAC de tórax acentuación del infiltrado en lóbulo inferior derecho (*Figuras 3 y 4*). De los exámenes de laboratorio Hb de 12.7 g/dL, con tiempos de coagulación y cuenta plaquetaria en rango normal. Presentó nuevo episodio



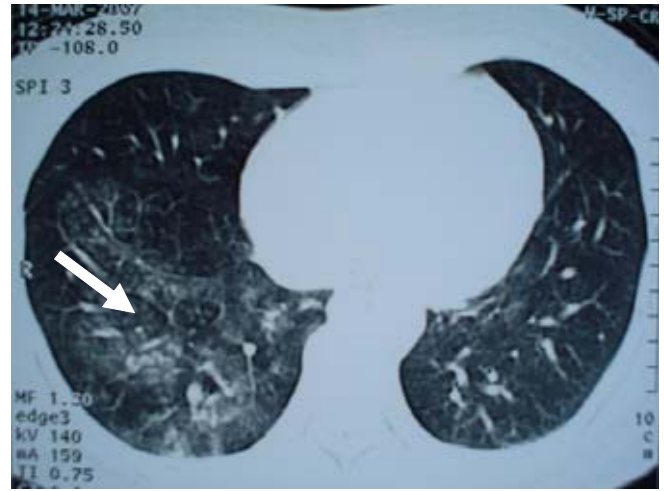
**Figura 1.** Radiografía de tórax de ingreso. Parénquima pulmonar y silueta cardíaca normal.



**Figura 2.** Tomografía de tórax contrastada en donde se observa infiltrado basal derecho (flecha).



**Figura 3.** Radiografía de tórax a su ingreso a UTI donde se observa disminución de volumen de pulmón derecho en relación al ingreso e infiltrado pulmonar en lóbulo inferior de base pulmonar derecha (Flecha).



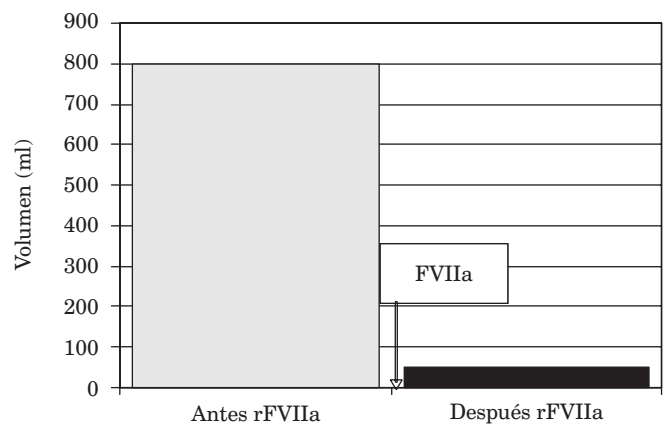
**Figura 4.** Tomografía de tórax contrastada a su ingreso a la UTI donde se observa incremento del infiltrado basal derecho en relación a su ingreso (Flecha).

de hemoptisis cuantificada en 200 mL por lo que se decidió manejo con rFVIIa a dosis de 90  $\mu\text{g/kg}$  en dosis única. Tras el bolo de rFVIIa presentó nuevo episodio de hemoptisis cuantificado en 50 mL y posteriormente a pesar de persistir con tos seca por accesos no volvió a presentar hemoptisis (Figuras 5 y 6). En la broncoscopia se observaron restos hemáticos escasos, epitelio bronquial rojizo, sin evidenciar vaso sangrante, masa ocupativa o desplazamiento extrínseco.

El reporte de cepillado bronquial con epitelio respiratorio con cambios regenerativos e inflamación leve, sin presencia de microorganismos o células neoplásicas. Se realizó lobectomía basal derecha. El reporte histopatológico final fue de bronquiectasias. Se mantuvo en observación por 7 días en hospitalización sin requerimientos de transfusión. Se decidió alta del servicio con adecuados parámetros hemodinámicos y estudios de laboratorio dentro de lo normal. Los resultados definitivos de la búsqueda y cultivos de BAAR (Bacilos ácido alcohol resistentes) y el panel inmunológico fueron negativos.

## Discusión

La hemoptisis masiva es una entidad que pone en peligro la vida del enfermo por lo que el diagnóstico y manejo deben ser tempranos y oportunos como se muestra en el algoritmo anotado en la figura 7. En



**Figura 5.** Evolución en la UTI tras la administración de FVIIa.

algunos casos el diagnóstico diferencial deberá hacerse con hematemesis (Tabla I). El tratamiento incluye además de las medidas generales procedimientos no quirúrgicos y quirúrgicos. Dentro de los no quirúrgicos destacan la embolización de la arteria bronquial afectada y procedimientos endoscópicos como el taponamiento endobronquial, el uso de catéteres bilumen y la fotocoagulación con láser. El tratamiento quirúrgico es la opción en casos refractarios y las principales indicaciones son hemoptisis secundaria a quiste hidatídico, lesión pulmonar iatrogénica

ca, lesión traumática vascular, tumores y bronquiectasias.<sup>17,18,19,20</sup>

La hemorragia pulmonar que presentó la enferma fue secundaria a bronquiectasias y no encontramos antecedentes de coagulopatía, enfermedad o ingesta de medicamentos que alterarán la coagulación y que requirieran de una intervención específica con productos sanguíneos (plasma fresco, crioprecipitados o feresis plaquetaria) o medicamentos (vitamina K, desmopresina, etc). Tomando en cuenta el rápido deterioro cardiopulmonar y de oxigenación secundario a la hemorragia y antes de intubarla o intentar cualquier procedimiento broncoscópico decidimos manejarla con rFVIIa a dosis de 90 µg/kg en bolo, en un intento de controlar la hemorragia y de esta manera estabilizar a la enferma. El resultado fue satisfactorio debido al rápido control de la hemorragia, con disminución en la cantidad de sangrado de 800 a 50 mL y posteriormente el control hemostático definitivo sin recurrencia de la hemoptisis. Por la intervención terapéutica se evitó la intubación y no fue necesario ningún otro procedimiento invasivo, programando de manera electiva a la enferma a resección del segmento pulmonar afectado.

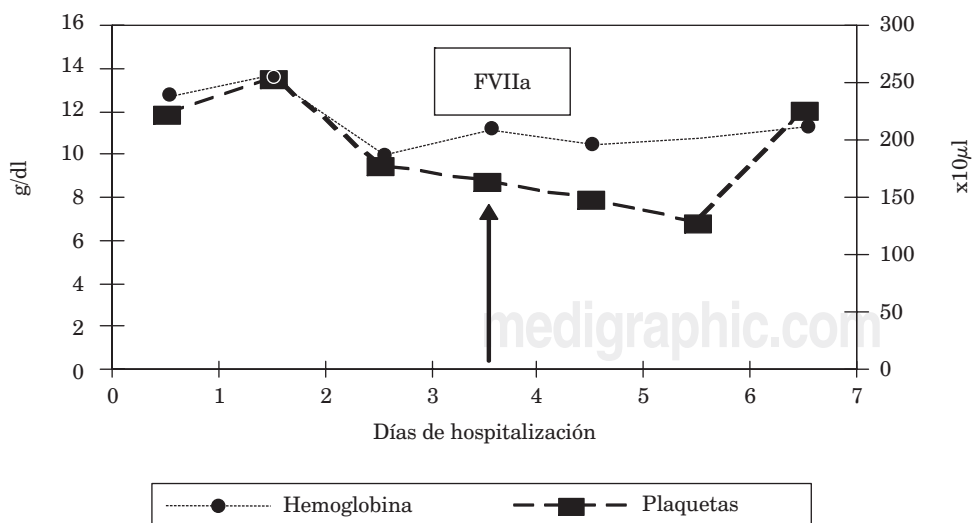
El rFVIIa es una glucoproteína de 406 aminoácidos, análogo sintético del FVII plasmático con una estructura y actividad similar, un peso molecular de 50 kDa y una vida media de 3 horas. Su efecto es inmediato y la hemostasia clínica se observa a los 10 minutos. Se desarrolló a partir de los años ochentas para el tratamiento de la hemorragia en enfermos con hemofilia congénita con inhibidores y en algunos casos para pa-

cientes 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>21-24</sup>

El mecanismo molecular responsable del efecto hemostático del rFVIIa se basa en el modelo celular de la coagulación en el cual el complejo FVII-factor tisular juega un papel fundamental en el sentido de alcanzar elevadas concentraciones a las dosis empleadas en la clínica sobre el sitio de lesión, activando un proceso hemostático que sigue las fases de iniciación, amplificación y propagación. Además del efecto dependiente de factor tisular hay mecanismos independientes en los cuales es importante la interacción del FVII con el inhibidor de fibrinólisis activado por trombina.<sup>25</sup>

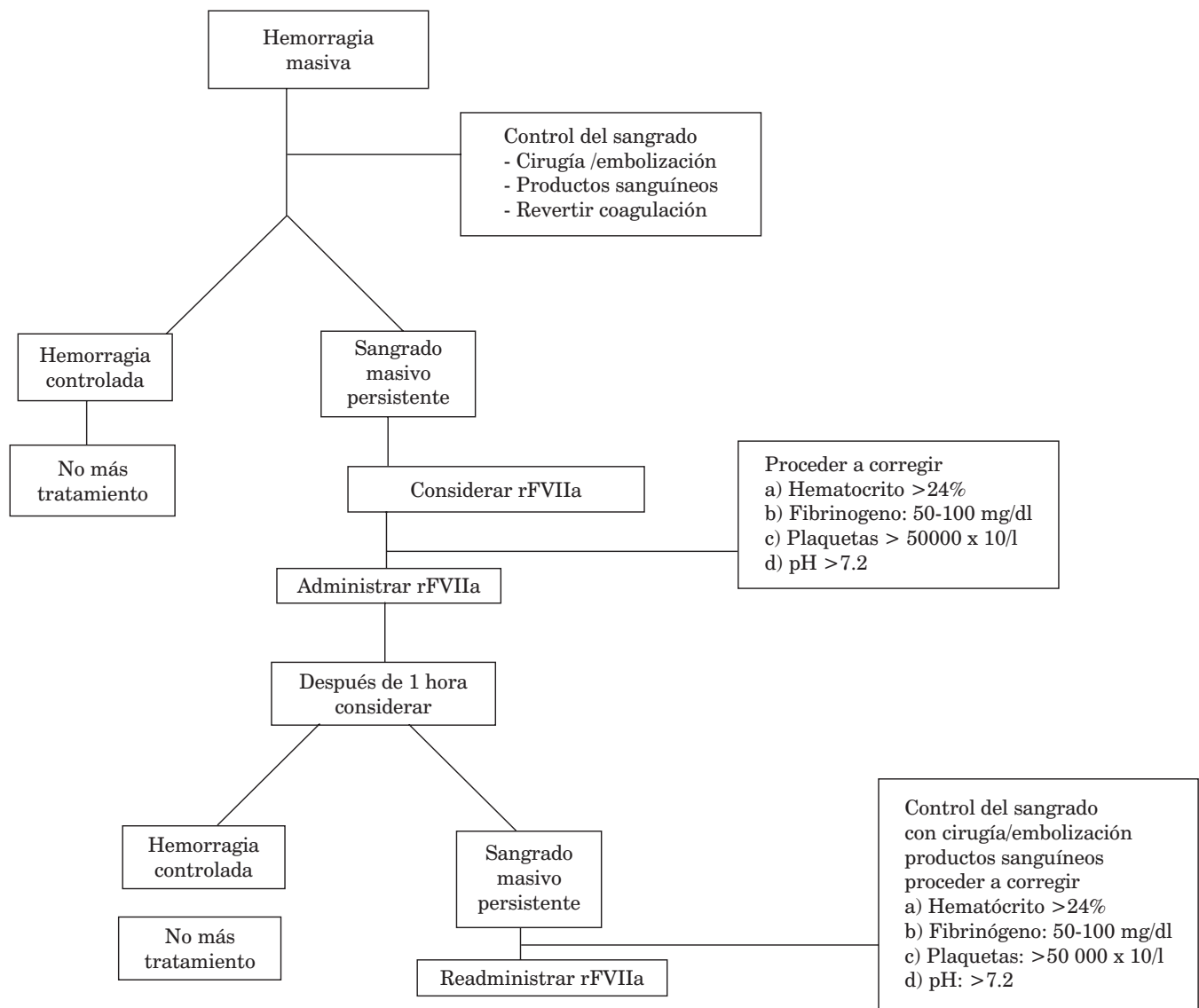
Recientemente se han publicado guías basadas en evidencia para el uso clínico del rFVIIa, el propósito de estas guías es orientar al clínico sobre los escenarios y el momento óptimo para la aplicación del rFVIIa, tomando en cuenta que éste debe ser empleado como terapia complementaria al manejo integral del paciente y en combinación con el resto de alternativas terapéuticas como son la reanimación, el empleo racional de productos sanguíneos y otros medicamentos hemostáticos y procedimientos quirúrgicos o no quirúrgicos encaminados al control de la hemorragia<sup>26</sup> (Figura 8).

En la literatura hay pocas publicaciones relacionadas al uso de rFVIIa para el manejo de hemorragia de origen pulmonar, dentro de estas existen reportes de casos en hemorragia alveolar secundaria a lupus eritematoso sistémico, trasplante de médula ósea y hemo-



**Figura 6.** Evolución de la hemoglobina y cuenta plaquetaria antes y después del uso de rFVIIa.





**Figura 8.** Algoritmo de toma de decisiones para empleo de rFVIIa.

**Tabla I.** Diagnóstico diferencial entre hemoptisis y hematemesis.

	Hemoptisis	Hematemesis
Aspecto del esputo	Sangre roja y espumosa	Sangre negruzca ("pozos de café")
Maniobra desencadenante	Tos y disnea	Náusea, vómito
pH del esputo	Alcalino	Ácido
Contenido del esputo	Mezcla de macrófagos y neutrófilos	Restos alimentarios
Antecedentes	Enfermedad respiratoria	Enfermedad digestiva o hepática severa
Anemia aguda	Ocasional	Frecuente



rragia pulmonar por vasculitis. Éste es el primer caso en la literatura mundial de manejo satisfactorio de hemorragia pulmonar secundaria a bronquiectasias con rFVIIa.<sup>27-30</sup>

## Conclusiones

El rFVIIa es una alternativa terapéutica útil como parte del manejo integral de la hemorragia secundaria a bronquiectasias.

## Referencias

- González GC. Hemoptisis. En: Medina Asensio J. ed. *Manual de urgencias médicas*. 2ª ed. Hospital "12 de Octubre". Madrid, Díaz de Santos S.A. 1997: 165-170.
- Hirshberg B. Hemoptysis etiology and evaluation and outcome in a tertiary referral hospital. *Chest* 1997; 112: 440-4.
- Baptiste JH, Barcells JA, Villanau MA. Clinical assessment and management of massive hemoptysis. *Crit Care Med* 2000; 28: 1642-47.
- Fein AE, Haponik EA, Jacob LI, Bidwell ME, Pachner RW. Managing lifethreatening hemoptysis, has anything really changed? *Chest* 2000; 118: 1431-1435.
- Dweik RA, Martinowitz JE. Role of bronchoscopy in massive hemoptysis. *Clin Chest Med* 1999; 20: 89-105.
- Enomoto TE, Per Thorborg JE. Emerging Off-label uses for recombinant activated factor VII: Grading the evidence. *Crit Care Clin* 2005: 611-632.
- Marcel LE, Marjolein PE, Büller HR. Efficacy and safety of recombinant factor VIIa for treatment of severe bleeding: A systematic review. *Crit Care Med* 2005; 33: 883-890.
- Chacón MM, González CO, Vega ZR, García LS, Arias SEA. Factor VII activado recombinante: una opción en el manejo de la hemorragia grave. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2004; 18: 207-214.
- James A, Macdonald MB et al. Successful use of recombinant factor VII in massive hemoptysis due to community-acquired pneumonia. *Chest* 2006; 130: 5-15.
- Uhlmann EJ, Eby CS. Recombinant activated factor VII for non-hemophiliac bleeding patients. *Curr Opin Hematol* 2004; 11: 198-204.
- White B, Martin M, Kelleher S et al. Successful use of recombinant FVIIa (Novoseven) in the management of pulmonary haemorrhage secondary to Aspergillus infection in a patient with leukemia and acquired factor VII deficiency. *Br J Haematol* 1999; 106: 254-255.
- De Graff W, Daenen S et al. Successful treatment of massive hemoptysis in acute leukemia with recombinant factor VIIa. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2216-2217.
- Hicks K, Peng D, Gajewski JL. Treatment of diffuse alveolar hemorrhage after allogeneic bone marrow transplant with recombinant factor VIIa. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 975-978.
- Hedner U. Recombinant factor VIIa (Novoseven) as a hemostatic agent. *Dis Mon* 2003; 49: 39-48.
- Martinowitz U. Guidelines for the use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in uncontrolled bleeding: a report by the Israeli Multidisciplinary rFVIIa Task Force. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 640-8.
- Carrillo-Esper R, Elizondo-Argueta S, Sánchez-Zúniga MJ, Carrillo-Córdova JR. Hemorragia alveolar secundaria a lupus eritematoso generalizado, tratada con factor VII recombinante activado. Informe de un caso y revisión de la literatura. *Gac Méd Méx* 2007; 143(1): 83-86.
- Knott-Craig CJ, Oosthuizen JG, Rossouw G, Joubert JR, Barnard PM. Management and prognosis of massive hemoptysis. Recent experience with 120 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 394-7.
- Cahill BC, Ingbar DH. Massive Hemoptysis. Assessment and management. *Clin Chest Med* 1994; 15: 147-67.
- Reisz G, Stevens D, Boutwell C, Nair V. The causes of hemoptysis revisited. A review of the etiologies of hemoptysis between 1986 and 1995. *Mo Med* 1997; 94: 633-5.
- Hirshberg B, Biran I, Gkazer M, Kramer MR. Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. *Chest* 1997; 112: 440-4.
- Carrillo ER, Salmeron NP, Carvajal RR, Contreras DV, Hernández AC. Rompiendo el paradigma del modelo humoral al modelo celular de coagulación. Aplicación clínica en el enfermo grave. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int* 2004; 18: 17-23.
- Enomoto MT, Thorborg P. Emerging off-label uses for recombinant activated factor VII: Grading the evidence. *Crit Care Clin* 2005; 21: 611-632.
- Hoffman M, Monroe III MD. The action of high-dose factor VIIa in a cellbased model hemostasis. *Disease-a-Month* 2003; 49: 1-7.
- 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.
- Lisman T, De Groot PG. Mechanism of action of recombinant activated Factor VII. *TATM* 2003; 5: 5-20.
- Jean-Louis V, Rossaint R, Riou B, Ozier Y, Zideman D, Spahn DR. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding-a European perspective. *Crit Care* 2006; 10: 1-12.
- Betensley AD, Yankansas JR. Factor VIIa for alveolar hemorrhage in microscopic polyangiitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1291-1292.
- Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: presentation and management. *Chest* 2000; 118: 1083-1090.
- Collard HR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Crit Care Clin* 2004; 18: 583-592.
- Primack SL, Miller RR, Müller NL. Diffuse pulmonary hemorrhage: clinical, pathologic, and imaging features. *Am J Roentgenol* 1995; 164: 292-300.

Correspondencia:  
Dr. Raúl Carrillo Esper.  
Servicio de Terapia Intensiva.  
Fundación Clínica Médica Sur.  
Correo electrónico  
seconcapcma@mail.medinet.net.mx