

Factor VII recombinante activado intrapulmonar para el manejo de la hemorragia alveolar difusa

Roberto Carlos Bautista-León,* Raúl Carrillo-Esper*

Resumen

La hemorragia alveolar difusa (HAD) es un síndrome clínico que se manifiesta generalmente con hemoptisis, anemia, hipoxemia y nuevos infiltrados alveolares en la radiografía de tórax. Actualmente la patogénesis de la HAD no es del todo dilucidada y no es igual en todas las enfermedades agrupadas en esta clasificación. En algunas es debida a la producción de anticuerpos contra la membrana alveolar capilar y glomerular, como sucede en el síndrome de Goodpasture. El abordaje diagnóstico puede ser complicado, debido a que los hallazgos clínicos no suelen ser constantes, en muchas ocasiones faltan uno o varios de los componentes. La HAD es un síndrome potencialmente mortal caracterizado por una falta de tratamiento específico y con una mortalidad alta en los pacientes que requieren ventilación mecánica.

Palabras clave. Hemorragia alveolar difusa (HAD). Factor VII recombinante activado (rFVIIa).

Abstract

The diffuse alveolar hemorrhage (HAD) is a clinical syndrome usually manifests with hemoptysis, anemia, hypoxemia, and new alveolar infiltrates on chest radiograph. Currently, the pathogenesis of HAD is not entirely elucidated and is not equal in all the diseases grouped under this classification. Some is due to the production of antibodies against the glomerular capillary and alveolar membrane, as in Goodpasture syndrome. The diagnostic approach can be complicated, because the clinical findings are usually not constant, often missing one or more of the components. ADH is a potentially fatal syndrome characterized by a lack of specific treatment and a high mortality in patients requiring mechanical ventilation.

Key words. Diffuse alveolar hemorrhage (HAD). Factor VII recombinant activated (rFVIIa).

INTRODUCCIÓN

La HAD es una complicación pulmonar grave caracterizada por una mortalidad alta, de hasta 50% en pacientes con ventilación mecánica. Su etiología es diversa y su patogénesis muchas veces es desconocida. Se ha reconocido que la lesión endotelial, la del capilar alveolar y la inflamación alveolar resultante de la liberación de citocinas puede ocurrir después del trasplante de células hematopoyéticas, de la aplicación de quimioterapia y en pacientes con trastornos autoinmunes. Esta inflamación pulmonar generalizada conduce a una abundante expresión intralveolar de factor tisular (FT) que conlleva a un incremento en la concentración de marcadores moleculares de generación de trombina en el lavado broncoalveolar (LBA). No existe un tratamiento hemostático local específico y se carecen de estrategias de tratamiento. Re-

cientemente la administración intrapulmonar del factor VII recombinante activado (rFVIIa) se ha propuesto como una alternativa en el manejo de esta entidad, con un eficiente efecto hemostático.

CASO CLÍNICO

Hombre de 83 años de edad con diagnósticos de hemorragia pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica agudizada y neumonía grave adquirida en la comunidad, ingresó inicialmente al Servicio de Medicina Interna.

La radiografía de tórax mostró áreas con infiltrados alveolares difusos y heterogéneos en parches en ambos hemotórax; la citometría hemática con anemias y trombocitopenia. Se inició manejo con broncodilatadores, tratamiento antibiótico y ventilación mecánica no invasiva.

* Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur.

Correspondencia:

Dr. Raúl Carrillo-Esper

Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra 150, Col. Toriello Guerra.
Tel.: 5424-7200. Correo electrónico: rcarrillo@medicasur.org.mx

Sin embargo, cursó con deterioro de la función respiratoria, por lo que se decidió su ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) (Figura 1).

A su ingreso a la UTI se inició ventilación mecánica con estrategia ventilatoria de protección pulmonar, con maniobras de apertura y reclutamiento alveolar. Se inició reanimación dirigida por metas con base en las recomendaciones de la campaña de sobrevida a la sepsis. Se practicó broncoscopia con lavado broncoalveolar con hallazgos de HAD sin evidencia de lesión endobronquial; se decidió manejo conservador. Sin embargo, persistió con datos clínicos de HAD con hemoptisis, inestabilidad hemodinámica, disminución de la hemoglobina, trombocitopenia, disminución de la saturación arterial de oxígeno (SpO₂), deterioro del índice de oxigenación (pO₂/FiO₂), hipoxemia refractaria al incremento de la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) y maniobras de reclutamiento. Debido a esto se decidió administrar hemoderivados y 50 µg/kg de rFVIIa vía micronebulización por el circuito del ventilador durante 10 min, logrando el cese de la hemorragia pulmonar clínicamente con un incremento en índice de oxigenación, la SpO₂ y disminución de los requerimientos de FiO₂, así como mayor estabilidad hemodinámica. En la radiografía de tórax de control posterior a la aplicación del rFVIIa hubo evidencia de mejoría significativa. Posteriormente se administró una segunda dosis a las 12 h (Figura 1).

DISCUSIÓN

La HAD es un síndrome clínico que se manifiesta generalmente con hemoptisis, anemia, hipoxemia y nuevos infiltrados alveolares en la radiografía de tórax. Específicamente es un sangrado difuso en la porción acinar del pulmón, pero sin evidenciar anomalías traqueobronquiales. Histopatológicamente se observan áreas de hemorragia alveolar, capilaritis y lesión pulmonar difusa, pero preservándose la arquitectura alveolar.^{1,2}

La patogénesis de la HAD actualmente no es del todo dilucidada y no es igual en todas las enfermedades agrupadas en esta clasificación que condicionan una lesión a nivel del endotelio.³

El diagnóstico de capilaritis es estrictamente histopatológico y sugiere un proceso vasculítico sistémico subyacente y el síndrome de HAD es básicamente clínico y radiológico.⁴

Diagnóstico de la HAD

El diagnóstico se basa en un alto grado de sospecha clínica, ya sea que se encuentren datos de anemia, he-

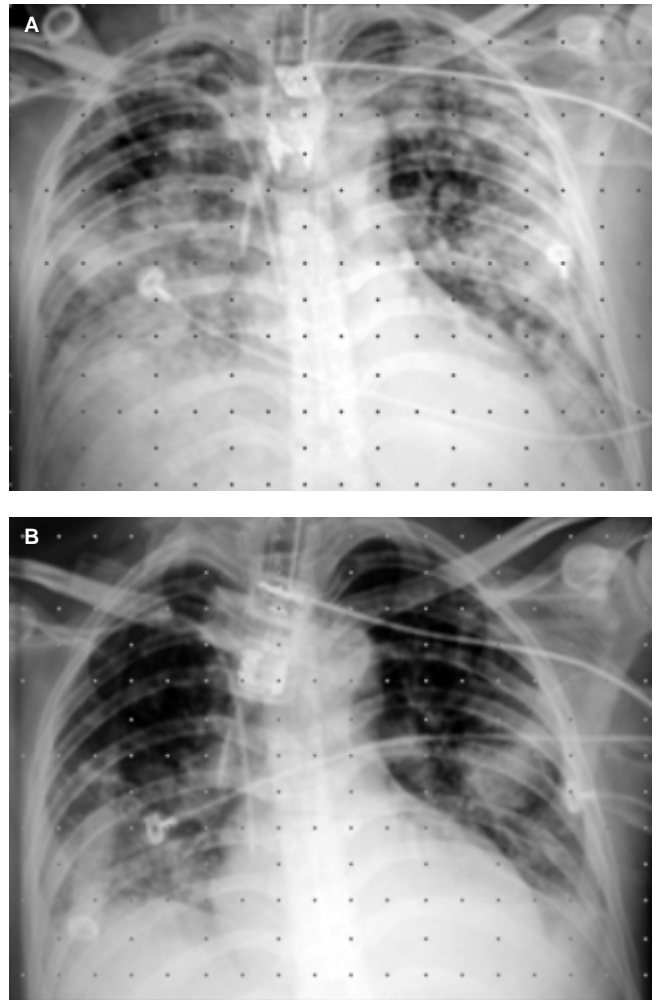


Figura 1. A. Radiografía de tórax antes de la administración de rFVIIa. Se observan infiltrados alveolares difusos y heterogéneos en parches característicos de la HAD. **B.** Radiografía de tórax después de la administración de rFVIIa. Se observa menor cantidad de infiltrados y zonas en parches.

moptisis e infiltrados pulmonares de reciente aparición; posteriormente es esencial la comprobación de la clínica mediante una broncoscopia y lavado broncoalveolar (LBA) que permite un mayor acercamiento al diagnóstico etiológico. Se debe determinar la causa específica, identificando si es una enfermedad pulmonar primaria o una sistémica que pueda comprometer otros sistemas; esto mediante la realización de exámenes inmunológicos y de serología. El abordaje diagnóstico puede ser complicado, causado porque los hallazgos clínicos no suelen ser constantes.⁵

Las pruebas de función respiratoria tienen una utilidad limitada en el diagnóstico de esta entidad. En la fase agu-

da existe hipoxemia con un incremento de la diferencia alvéolo-arterial y alcalosis respiratoria. La utilidad de la prueba de difusión de monóxido de carbono puede ser útil.⁶ Otras pruebas diagnósticas útiles son la determinación de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, los cuales pueden tener un patrón citoplasmático (anticuerpos contra la proteinasa 3 de los neutrófilos, altamente específicos para granulomatosis de Wegener) o un patrón perinuclear (anticuerpos contra la mieloperoxidasa de los neutrófilos, relacionado con poliangeítis microscópica y con síndrome idiopático pulmón-riñón).^{1,3,4}

Tratamiento de la HAD

Este síndrome es una urgencia médica. Su tratamiento debe iniciar antes de determinar el diagnóstico específico. Las metas de tratamiento son el rápido control de la hemorragia y la prevención del daño renal irreversible, así como de otros órganos extrapulmonares.⁷⁻⁹

Los medicamentos utilizados en el caso de conocer la etiología de la HAD son los corticoesteroides, fármacos inmunosupresores, citotóxicos y la plasmaféresis en algunos casos. En la HAD de causa autoinmunitaria se inician pulsos de metilprednisolona de 1,000 mg/día durante tres días, continuando con 1 a 2 mg/kg/día. Ocasionalmente, de acuerdo con el criterio clínico, se agrega ciclofosfamida. El uso de plasmaféresis se indica en la enfermedad con anticuerpos antimembrana basal glomerular, generalmente se incluye tratamiento inmunosupresor con ciclofosfamida y corticoesteroide. Sin embargo, no tiene utilidad en la nefritis lúpica.¹⁰

El rFVIIa a nivel alveolar en altas concentraciones contrarresta la anticoagulación del IVFT favoreciendo el cese de la hemoptisis sin necesidad de procedimientos invasivos que podrían incrementar la morbilidad, además de que no hay evidencia de riesgo de trombosis (Figura 2). Cuando se utiliza la ruta intrapulmonar para administrar el rFVIIa la dosis es de 50 mcg/kg diluidos en 50 mL de solución salina para lavado broncoalveolar, instilando 25 mL en cada bronquio a través de broncoscopia; se puede repetir la dosis a las 24 h en caso de una respuesta inadecuada. Otra forma de administración es la vía inhalada por micronebulización, utilizando la misma dosis, pero sin diluirla¹¹ (Figura 3).

CONCLUSIONES

La HAD es un síndrome potencialmente mortal caracterizado por falta de tratamiento específico, con una mortalidad alta en los pacientes que requieren ventilación

mecánica. La broncoscopia en estos casos es una herramienta diagnóstica y terapéutica. La administración local del rFVIIa a través del broncoscopio y micronebulizada es una alternativa con un excelente manejo.

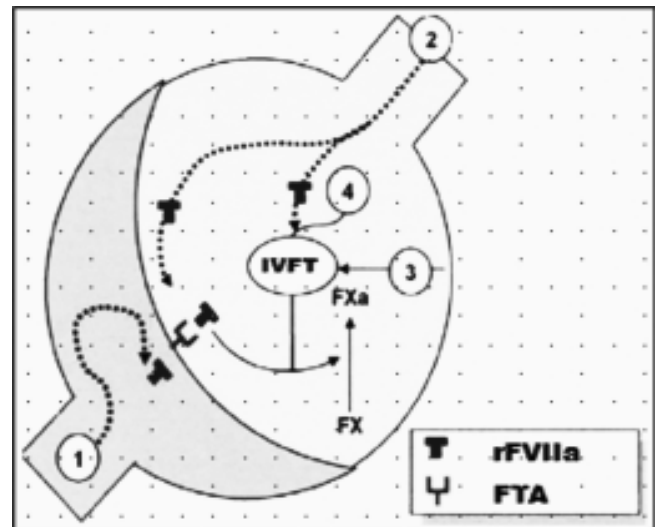


Figura 2. Esquema donde se representa el modo de acción local del rFVIIa intra-alveolar en la HAD. El rFVIIa vía intravenosa no llega a los alvéolos en una concentración suficiente (1) en contraste con la ruta de la vía aérea (2). El complejo formado por el factor tisular alveolar (FT)-FVIIa activa los factores de la coagulación IX y X. El FT y el inhibidor de la vía del FT (IVFT) se expresan constitutivamente en el espacio alveolar, de manera secundaria a la inflamación inducida en la HAD (3). El IVFT contrarresta la anticoagulación del IVTF (4).

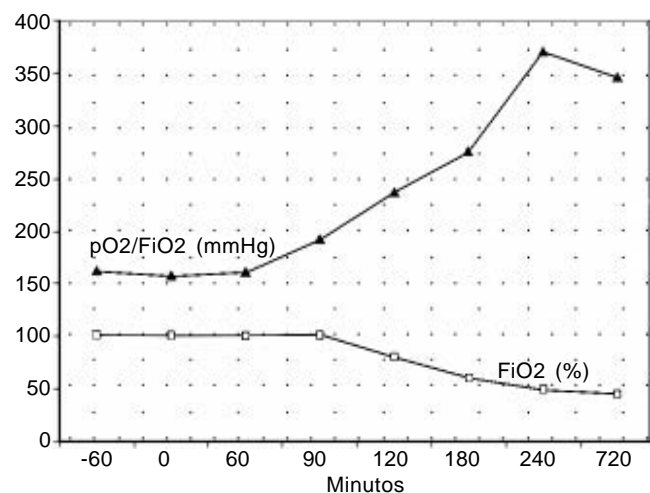


Figura 3. Incremento progresivo del pFIO₂ y la reducción de la pO₂/FiO₂. Se nota mejoría de estos parámetros al administrarse el rFVII inhalado.

REFERENCIAS

1. Specks U. Diffuse alveolar hemorrhage syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13(1): 12-7.
2. Green RJ, Ross SJ, Kraft SA, Duncan SR, Berry GJ, Raffin TA. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage. Update on diagnosis and management. *Clin Chest Med* 1996; 110(5): 1305-16.
3. O'Riordan A, Keogh JA, Watson A. Pulmonary renal syndrome due to anti-GBM and IgM C-ANCA disease requiring the use on novel therapeutic agents. *Ren Fail* 2005; 27(6): 791-4.
4. Travis WD. Pathology of pulmonary vasculitis. *Semin Respir Crit Care* 2004; 25(5): 475-82.
5. Castro MS, Villagómez AJ, Hernández SS. Hemorragia alveolar difusa en pacientes críticos: casos clínicos y revisión de la literatura. *Med Int Mex* 2007; 23: 159-71.
6. Cohen S. Diffuse pulmonary hemorrhage: evolutionary flaw of consequence of evolutionary progress? *Am J Med Sci* 2002; 323(3): 130-9.
7. Estella A, Jareño A, Pere-Bello LF. Intrapulmonary administration of recombinant activated factor VII in diffuse alveolar hemorrhage: a report of two case stories. *Case J* 2008; 1: 150.
8. Haponik EF, Fein A, Chin R. Managing life-threatening hemoptysis: has anything really changed? *Chest* 2000; 118: 1431-5.
9. Macdonald JA, Fraser JF, Foot CL, Khoa T. Successful use of recombinant factor VII in massive hemoptysis due to community-acquired pneumonia. *Chest* 2006; 130: 577-9.
10. Carrillo ER, Elizaondo AS, Sánchez ZM, Carrillo CR. Hemorragia alveolar secundaria a lupus eritematoso generalizado, tratada con factor VI recombinante activado. Informe de un caso y revisión de la literatura. *Gac Med Mex* 2007; 143(1).
11. Heslet L, Nielsen JD, Levi M, Sengelov H, Johansson P. Successful pulmonary administration of activated recombinant factor VII in diffuse alveolar hemorrhage. *Critical Care* 2006; 10: R177.