

362

E. Curiel^a
M.A. Prieto^b
M.J. Chaparro^c
M.D. Arias^c
M. Lebrón^c
M.J. Ruiz de Elvira^b

^aMedicina Intensiva. Hospital Carlos Haya. Málaga. España.

^bUnidad de Cuidados Intensivos. Hospital Materno Infantil. Málaga. España. ^cUnidad de Cuidados Intensivos. Hospital Carlos Haya. Málaga. España.

Correspondencia:

Dr. E. Curiel Balsara.
Medicina Intensiva.
Hospital Carlos Haya. Málaga. España.
Correo electrónico: raboncho@hotmail.com y
rabontxo@hotmail.com

Fecha de recepción: 20/4/04

Aceptado para su publicación: 17/5/04

RESUMEN

La hemorragia alveolar difusa es una complicación muy grave debida generalmente a una vasculitis capilar pulmonar dentro de una enfermedad autoinmune. Tiene una incidencia muy baja, y en los casos de lupus eritematoso sistémico es menor del 2%. No hay datos fiables en gestantes por ser una complicación poco frecuente, pero conlleva una mortalidad muy elevada. El tratamiento consiste en inmunosupresión y plasmaférésis para eliminar los anticuerpos patogénicos, además del soporte vital necesario. Otras medidas de tipo profiláctico, como aspirina o prednisona, para evitar la pérdida fetal durante el embarazo no están del todo probadas. La utilización de otro tipo de medicación para prevenir o minimizar complicaciones, como el factor VII recombinante activado (FrVIIa), para controlar la hemorragia, es un hecho novedoso en este tipo de pacientes. Presentamos el caso de una gestante con enfermedad autoinmune, ingresada en la unidad de cuidados intensivos por una gestosis grave, que presentó un cuadro de hemorragia alveolar difusa tras la cesárea, que inicialmente se controló con FrVIIa.

Hemorragia alveolar difusa en una gestante

Diffuse alveolar hemorrhage in pregnancy

PALABRAS CLAVE

Hemorragia alveolar. Lupus eritematoso sistémico. Factor VII activado. Gestación. Gestosis.

ABSTRACT

Diffuse alveolar hemorrhage is a very serious complication usually due to a pulmonary capillary autoimmune vasculitis. Its incidence is very low and in cases of systemic lupus erythematosus is less than 2%. Because of its low frequency, there are no reliable data in pregnant women but mortality is high. Treatment consists of immunosuppression and plasmapheresis to eliminate the pathogenic antibodies and providing the required life support measures. The usefulness of prophylactic management with aspirin or prednisone to avoid intrauterine fetal death has not been demonstrated. The utilization of another type of drug to prevent or control bleeding complications, such as activated recombinant factor VII (rFVIIa), is promising in this type of patient. We present the case of a pregnant woman with autoimmune disease, who was admitted to the

intensive care unit due to severe gestosis, and who suffered an episode of diffuse alveolar hemorrhage after caesarean section. The hemorrhage was initially controlled with rFVIIa.

KEY WORDS

Diffuse alveolar hemorrhage. Systemic lupus erythematosus. Activated factor VII. Pregnancy. Gestosis.

INTRODUCCIÓN

La hemorragia alveolar difusa (HAD) es una complicación rara pero muy grave que se presenta en una gran variedad de patologías, como enfermedades autoinmunes, coagulopatías, valvulopatía mitral, disfunción renal, vasculitis sistémicas y en el tratamiento con algunos fármacos. La mayoría de los casos de HAD se deben a una vasculitis capilar pulmonar asociada a enfermedades autoinmunes¹.

La presentación clínica más común suele incluir disnea, debida a la alteración en el intercambio gaseoso, e infiltrados alveolares difusos en la radiología simple de tórax. Algunas veces la hemoptisis aparece asociada a la disnea en fases iniciales. Se suele acompañar de descenso progresivo de la hemoglobina y cierto grado de anemia ferropénica cuando el sangrado es crónico o de poca intensidad¹.

La incidencia de HAD es muy baja. En los casos con lupus eritematoso sistémico (LES) se presenta en menos del 2% de los pacientes, si bien no hay datos fiables en gestantes por ser una complicación extremadamente poco frecuente. En estos casos, la mortalidad es muy elevada, y según las series oscila en torno al 50-70%^{2,3}.

El enfoque terapéutico es poco específico. Consiste, en la mayoría de los casos, en inmunosupresión y plasmaféresis para eliminar los anticuerpos patogénicos, además de las medidas de soporte vital necesarias. El uso de medicación profiláctica con aspirina o prednisona para evitar la pérdida fetal durante el embarazo es un motivo de controversia^{4,5}. La utilización del factor VII para controlar la hemorragia en este tipo de pacientes es un hecho novedoso. Se trata de una proteasa de la coagulación dependiente de la vitamina K, que se sintetiza en el

hígado. La producción de factor VII recombinante activado (FrVIIa) representa una novedad terapéutica para el manejo de la hemorragia incontrolada de diversa índole, como el que nos ocupa. Su eficacia está plenamente demostrada en las distintas variedades de hemofilia, aunque su capacidad de generar trombina en la superficie de la plaqueta activada explica su uso cada vez más relevante como agente hemostático universal en sangrados de origen muy diverso (digestivo, intracerebral, traumatismos, etc.) y riesgo vital evidente^{6,7}. Generalmente se trata de casos aislados o series cortas, aunque hay ensayos clínicos en curso y alguno publicado con resultado excelente en el control de las hemorragias graves⁸.

Presentamos el caso de una gestante de 30 semanas con enfermedad autoinmune, ingresada en la unidad de cuidados intensivos (UCI) por una gestosis grave, que presentó un cuadro de HAD tras la cesárea, controlado inicialmente con FrVIIa.

CASO CLÍNICO

Mujer secundigesta de 29 años de edad, que ingresó en el hospital en la semana 30 por un cuadro de epigastralgie inespecífica, hipertensión grave de difícil control, elevación de transaminasas y plaquetopenia. Se diagnosticó un síndrome de HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia) y se trasladó a nuestra unidad.

Entre sus antecedentes personales destacaba un aborto previo, tuberculosis pulmonar correctamente tratada y enfermedad mixta del tejido conectivo que había cursado como enfermedad de Raynaud, poliartritis, miositis, pericarditis y xeroftalmia. El estudio inmunológico ambulatorio reveló positividad de ANA, anti-RNP y factor reumatoide. Los anti-ADN, ENA, complemento, inmunoglobulinas y anticuerpos antimembrana basal fueron negativos. Mantenía un tratamiento crónico esteroideo.

Al ingreso presentaba buen estado general, una presión arterial de 170/105 mmHg, que requirió altas dosis de labetalol y urapidilo para su control. La exploración física no reveló hallazgos significativos. La analítica mostraba una actividad de protrombina < 45%, plaquetopenia 26.000/ l, GOT 329 U/l, GPT 196 U/l y hematuria macroscópica. Datos inmunológicos, similares a los previos: ANA+ a título 1/320, factor reumatoide positivo, ENA, anti-ADN, comple-

364 miento y anticuerpos antimembrana basal negativos. La ecografía reveló un feto vivo de tamaño acorde con la semana de amenorrea, sin otros hallazgos significativos. Se procedió a la maduración fetal con corticoides y se realizó su extracción, mediante cesárea electiva, por interés materno. En la inducción anestésica presentó una insuficiencia respiratoria aguda y en la radiografía de tórax infiltrados alveolares difusos. En el postoperatorio inmediato precisó politransfusión de hematíes, plaquetas y plasma. Continuó con el tratamiento esteroideo.

A las 48 h de su ingreso comenzó con abundantes secreciones hemáticas por el tubo orotraqueal, y presentó un deterioro hemodinámico, renal y respiratorio grave, que requirió soporte inotrópico muy intenso y parámetros agresivos ventilatorios: fracción inspiratoria de oxígeno de 1, PEEP 12 mmHg, relación I:E invertida y posición en prono. La radiología mostró un infiltrado alveolointersticial difuso mayor que en días previos. En tal situación crítica se administraron 3 pulsos de corticoides y, dada la persistencia de la hemorragia alveolar difusa que dificultaba extremadamente su ventilación, se administró una dosis de 4,8 mg de FrVIIa, controlándose el sangrado alveolar en menos de 1 h. En los siguientes 3 días fueron desapareciendo los infiltrados difusos pulmonares, mejoró la oxigenación, se aplicaron parámetros ventilatorios más fisiológicos, se normalizó la función renal y se consiguió la estabilización hemodinámica, sin necesidad de medicación vasoactiva, lo que permitió iniciar las maniobras de destete.

En el décimo día de ingreso presentó un nuevo episodio de sangrado alveolar masivo, deterioro hemodinámico y respiratorio. Se administró un nuevo pulso corticoideo y ciclofosfamida, pese a lo cual falleció en 24 h por shock e hipoxemia refractarias.

DISCUSIÓN

Si bien nuestra paciente ingresó por una gestosis grave, el curso evolutivo de las primeras horas estuvo marcado por complicaciones graves de un proceso autoinmune, como fue la HAD, infrecuente en el síndrome de HELLP. En la mayoría de los casos revisados de HAD, suele haber un diagnóstico previo de enfermedad autoinmune^{1,2}, como ocurrió en nuestro caso, ya que la paciente estaba diagnosticada previamente de enfermedad mixta del tejido conectivo.

En general, estas vasculitis presentan más complicaciones asociadas al embarazo, como la enfermedad renal activa o la hipertensión materna, que resultan predictoras de mortalidad fetal y nacimientos prematuros, respectivamente⁹. La base fisiopatológica se centra en la vasculopatía decidual que produce infartos placentarios. Tanto el fracaso renal, aunque con diuresis conservada, como la hipertensión arterial se presentaron en nuestra paciente y contribuyeron de forma relevante a su evolución final.

Hay controversia acerca de si el embarazo empeora o no el curso de la enfermedad lúpica, con argumentos a favor y en contra. Hay numerosos estudios recientes, tanto prospectivos como retrospectivos, que presentan resultados contradictorios^{10,11}. La frecuencia de crisis lúpica durante el embarazo oscila entre el 13 y el 60%, un amplio rango, probablemente por tratarse de estudios metodológicamente diferentes y con pocos pacientes. Actualmente, parece que hay suficientes argumentos para decir que el embarazo no causa empeoramiento del LES en pacientes sin enfermedad clínicamente activa y cuidadosamente monitorizados por equipos multidisciplinarios. Recientemente se ha comprobado esto con modelos animales en ratones¹².

Un grupo de trabajo del Hospital Clínic de Barcelona publicó su experiencia en 103 embarazos de 76 pacientes diagnosticadas de LES. La crisis lúpica se presentó en el 23% de los casos, su curso solía ser de naturaleza benigna y se manifestó frecuentemente como síntomas cutáneos¹¹.

El manejo de la HAD tras la estabilización del paciente se centra en documentar la hemorragia para determinar la gravedad, la progresión del sangrado y la exclusión de otras causas de infiltrados potencialmente tratables (infecciones). En estos casos puede ser útil el empleo del fibrobroncoscopio con lavado broncoalveolar.

La corticoterapia aislada no parece efectiva en el tratamiento de la HAD. Actualmente, el tratamiento se basa en el uso de corticoides junto con inmunosupresores, principalmente la ciclofosfamida, e incluso la plasmaféresis, para eliminar los anticuerpos patogénicos de la circulación.

Nuestra paciente superó favorablemente un episodio de HAD tras la administración de FrVIIa, controlándose la hemorragia en un corto período de tiempo. Esto facilitó una ventilación pulmonar más efectiva y mejoró la insuficiencia respiratoria de la

paciente hasta el punto de iniciar maniobras de destete a los pocos días. Por tales motivos no se administraron los citostáticos ni se planteó la plasmaféresis. El FrVIIa se está utilizando con éxito para el control de hemorragias incoercibles de diverso origen, si bien la mayoría de las publicaciones son series cortas de casos⁷. Puntualmente, se ha utilizado en hemorragias alveolares difusas secundarias a infección por *Aspergillus*¹³ o, más recientemente, en un trasplante hematopoyético de células madre¹⁴. En nuestro caso, igualmente, la situación clínica de la paciente era crítica y esta medicación yuguló el sangrado en un corto período. Desgraciadamente, una vez conseguida la estabilización clínica e iniciando maniobras de extubación, presentó un nuevo episodio masivo de sangrado que produjo una hipoxia refractaria y el fallecimiento fulminante.

Con respecto al uso profiláctico de esteroides durante el embarazo, algunos autores recomiendan la prednisona. El grupo de Cervera et al¹¹ observó que

la mayoría de las crisis lúpicas ocurrían al final del embarazo o en el posparto (46%), por lo que trataron a las pacientes con prednisona profiláctica desde la semana 36 hasta 1 mes tras el parto, hasta que observaron que no prevenían las crisis lúpicas.

El uso de ciclofosfamida, la presencia de infección y la necesidad de ventilación mecánica se recogen en la bibliografía como predictores de mal pronóstico¹. En nuestro caso, se cumplieron todos estos predictores, ya que además del respirador y los inmunosupresores, en el transcurso de la enfermedad la paciente desarrolló una neumonía asociada a ventilación mecánica por *Staphylococcus aureus* y una posterior contaminación por *Candida*.

En conclusión, el manejo de la HAD en el contexto de una enfermedad autoinmune supone el uso de medicación ya establecida y, como hallazgo más novedoso, las publicaciones recientes sugieren el uso del FrVIIa para controlar el episodio masivo de sangrado, en espera del resultado de estudios en curso más concluyentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Specks U. Diffuse alveolar hemorrhage syndromes. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13:12-7.
2. Zamora E, Martin R, Warner ML, et al. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus: clinical presentation, histology, survival and outcome. *Medicine (Baltimore)*. 1997;76:192-202.
3. Chang MY, Fang JT, Chn YC, Huang CC. Diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: a single center retrospective study in Taiwan. *Renal Failure*. 2002;24:791-802.
4. Krause I, Blank M, Gilbrut B, Schoenfeld Y. The effect of aspirin on recurrent fetal loss in experimental antiphospholipid syndrome. *Am J Reprod Immunol*. 1993;29:155-61.
5. Silveira LH, Hubble CL, Jar LJ, et al. Prevention of anticardiolipin antibody-related pregnancy losses with prednisone and aspirin. *Am J Med*. 1992;93:403-11.
6. Laffan M, O'Connell NM, Perry DJ, Hodgson AJ, O'Shaughnessy D, Smith OP. Analysis and results of the recombinant factor VIIa extended-use registry. *Blood Coagul Fibrinol*. 2003;14:35S-8S.
7. Veldman A, Hoffman M, Ehrenforth S. New insights into the coagulation system and implications for new therapeutic options with recombinant factor VII. *Curr Med Chem*. 2003;10:797-811.
8. Friederich PW, Henny CP, Messelink EJ, Geerdink MG, Keller T, Kurth KH, et al. Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double-blind placebo-controlled randomised trial. *Lancet*. 2003;361:201-5.
9. Meng C, Lockshin M. Pregnancy in lupus. *Curr Opin Rheumatol*. 1999;11:348-55.
10. Johns KR, Morand EF, Littljohn GO. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus: a review of 54 cases. *Aust NZ J Med*. 1998;28:18-22.
11. Cervera R, Font J, Carmona F, Balasch J. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus: good news for the new millennium. *Autoimmunity Rev*. 2002;1:354-9.
12. McMurray RW, Keisler D, Izui S, Walker SE. Effects of parturition, suckling and pseudopregnancy on variables of disease activity in the B/W mouse model of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1993;20:1143-51.
13. White B, Martin M, Kelleher S, Browne P, McCann SR, Smith OP. Successful use of recombinant FVIIa (Novoseven) in the management of pulmonary haemorrhage secondary to *Aspergillus* infection in a patient with leukaemia and acquired FVII deficiency. *Br J Haematology*. 1999;106:254-5.
14. Pastores SM, Papadopoulos E, Voigt L, Halpern NA. Diffuse alveolar hemorrhage after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: treatment with recombinant factor VIIa. *Chest*. 2003;124:2400-3.