

Síndrome de extravasación sistémica

Sistemic capillary leak syndrome

Manuel Cristóbal Garcés Mendoza¹, Daniel Alejandro Escobar Paredes²

¹ Estudiante de octavo semestre de medicina. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Libre Seccional Cali. Cali, Colombia.

² Médico interno de pregrado. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Libre Seccional Cali. Cali, Colombia.

Correspondencia a:
Manuel Cristóbal Garcés
Mendoza

E-Mail:
brigame@outlook.com

Celular: +57 2 3064622
+57 314 7748501

Recibido:
15 de mayo de 2018

Aceptado:
18 de octubre 2018

scientifica.umsa.bo

Resumen

El síndrome de extravasación capilar sistémica, es una enfermedad rara, de causa desconocida, que se caracteriza por el acceso intermitente de un cuadro clínico inespecífico que puede comprometer el estado hemodinámico del paciente. En esta revisión, pretendemos brindar información actualizada que facilite el reconocimiento de esta rara condición, discutiendo el progreso en el entendimiento de la etiología y fisiopatología del SCLS gracias a novedosos estudios moleculares, las manifestaciones clínicas que orientan a sospechar un evento de la enfermedad, las herramientas de valoración disponibles y su uso correcto para realizar un buen diagnóstico diferencial. La adecuada evaluación del estado clínico del paciente, las intervenciones que se deben realizar de manera temprana mientras se establece el diagnóstico y las medidas profilácticas más recomendadas hasta la fecha también son comentadas.

Palabras clave:

Alcohol, farmacología, genética

Abstract

The systemic capillary leak syndrome is a rare disease of unknown cause, characterized by intermittent access of a nonspecific clinical picture that regularly compromises the patient's hemodynamic status. In this review, we intend to provide up-to-date information that facilitates the recognition of this rare condition, discussing novel molecular studies that boost our understanding of the etiology and pathophysiology of SCLS, the clinical manifestations that lead to suspecting an event of the disease, the available diagnostic tools and their uses to make a correct differential diagnosis. The adequate evaluation of the patient's clinical status, the interventions that should be performed early while the diagnosis is established, and the most recommended prophylactic measures to date are also discussed.

Keywords:

Alcohol, pharmacology, genetics

INTRODUCCIÓN

El síndrome de extravasación capilar sistémica (SCLS), es una situación clínica infrecuente, de causa desconocida y de naturaleza episódica que se caracteriza por hipotensión, hemoconcentración e hipoalbuminemia sin albuminuria producidas por escape de líquido y proteínas hacia el espacio intersticial¹. Es una condición reversible que impacta de manera variable el estado del paciente.

Desde la primera descripción de la patología por el doctor Clarkson en 1960, menos de 500 casos se han reportado, la pobre especificidad del cuadro clínico, la rápida instauración y progreso, y la alta

mortalidad asociada a los ataques probablemente constituyen las razones por las cuales ha sido tan poco reconocida.

En un artículo de revisión publicado en el año 2010, que recopilaba todas las publicaciones descritas hasta ese momento se reportaban 126 casos². Entre el año 2010 y 2016 se han publicado en la literatura científica otros 134 casos. La demografía de la población de estos casos indica que la enfermedad afecta indistintamente a ambos géneros y predomina en adultos de mediana edad y de raza blanca³.

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA DE ARTÍCULOS

Se llevó a cabo una revisión literaria de casos clínicos, series de casos clínicos, revisiones narrativas, artículos originales y otros que abordaran la enfermedad de Clarkson o algún aspecto de la misma.

La búsqueda de los documentos bibliográficos se realizó en agosto de 2017 en medios electrónicos. Se consultaron el índice PubMed; el buscador Google Académico y las bases de datos: ClinicalKey, OVID, EBSCO, SciELO. Se emplearon grupos de palabras clave, tanto en español como en inglés, tales como: síndrome de fuga capilar, hipotensión, hipoalbuminemia, entre otras. Se revisaron las referencias encontradas y se seleccionaron aquellas más completas y recientes.

DESARROLLO

Etiología

A pesar de que los recientes avances nos han permitido entender mejor la fisiopatología y las vías de señalización implicadas en la génesis de la enfermedad, la causa molecular del SCLS permanece oculta. Dentro de los mecanismos implicados en los cambios de la hemodinámica capilar que llevan a la fuga de líquido hacia el intersticio se han descrito el aumento de la presión hidrostática del plasma, la disminución de la presión oncótica del plasma y el aumento de la permeabilidad capilar, este último como el principal determinante del padecimiento. De hecho, los ensayos de movimiento de albumina sugieren que una disfunción de la barrera vascular que lleva a hiperpermeabilidad endotelial vascular (VEH) es la responsable de las manifestaciones clínicas⁴.

La presencia de picos transitorios de mediadores inflamatorios relacionados con el sistema fagocítico mononuclear, los incrementos transitorios de niveles circulantes de proteínas angiogénicas durante los paroxismos de la enfermedad y la alteración de la función de barrera de las células endoteliales de la microvasculatura causada por inoculación del suero de pacientes cursando la fase aguda del SCLS sugieren que los factores humorales desempeñan un papel clave en la enfermedad⁵. Se han encontrado niveles elevados de mediadores inflamatorios tales como CXCL10, CCL2 e IL-6 en el suero de pacientes durante los episodios agudos.

Dado que estos mediadores no son específicos de la patología, se piensa que esta anomalía sugiere una sobreexpresión de citoquinas inducida por estímulos inflamatorios comunes que actúan como disparadores de las crisis de SCLS (v. g. infección del tracto respiratorio superior). Los niveles del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la angiopoietina 2 (Angpt-2), proteínas angiogénicas con capacidad de aumentar la permeabilidad, también aparecen elevados de manera transitoria durante los paroxismos de la enfermedad.

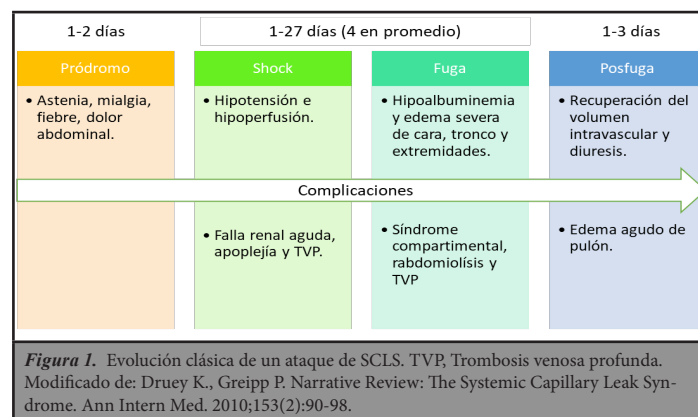
La angpt-2, al igual que la angpt-1, es un ligando del receptor Tie2 y su función mejor conocida es la de antagonizar la señalización angpt-1/Tie2. Se postula que la sobreexpresión de angpt-2 en el tenor del SCLS reprime la función de defensa que desempeña la vía del receptor Tie2 frente a diversos estímulos inflamatorios (v. g. citoquinas, productos bacterianos o factores angiogénicos) para evitar la VEH³.

Los factores circulantes inducidos durante los episodios agudos del SCLS provocan disfunción de la barrera endotelial mediante mecanismos comprendidos. La cadherina VE es una proteína de adhesión celular específica del endotelio, virtualmente todas las vías mayores de señalización celular modulan la función de barrera a través de cambios en la expresión de cadherina VE. Se ha comprobado in vitro que el suero de pacientes agudos atenúa la cantidad de cadherina VE de membrana en monocapas de células endoteliales e induce la formación de fibras de estrés de actina. La contracción de las células endoteliales y la atenuación temporal de las adhesiones celulares pueden permitir la pérdida de solutos y proteínas del espacio intravascular durante los episodios agudos. De lo anteriormente expuesto se puede deducir que el fenotipo patológico de estos pacientes está instaurado alrededor de dos hechos: una estructura vascular con alteraciones basales mínimas o inexistentes y una respuesta inadecuada a agentes inflamatorios que se suponen ordinarios⁵.

Si bien mediante los estudios de secuenciación de RNA de progenitores endoteliales de sangre periférica se han encontrado patrones anormales en la expresión de ciertos genes, el rol de un defecto genético específico en la enfermedad permanece desconocido. Adicionalmente no hay datos consistentes sobre el comportamiento del SCLS a nivel familiar. La carencia de información genética podría ser explicada por la presencia de eventos infrecuentes tales como heterocigosidad compuesta, dos o más alteraciones que tornan al individuo hemicigoto en diferentes genes, herencia autosómica recesiva con penetrancia incompleta o una mutación somática confinada a uno o más linajes celulares; condiciones difíciles de detectar con los métodos convencionales de secuenciación completa del exoma³.

Manifestaciones clínicas

En alrededor de la mitad de los casos de SCLS se puede identificar de manera fiable un detonante. Los detonantes más comunes incluyen infecciones como la influenza, virus sincitial respiratorio, virus del Nilo Occidental; otros potenciales disparadores pueden ser la actividad física intensa (particularmente cuando está asociada a altas temperaturas), viajes prolongados y en mujeres se ha descrito la menstruación⁷. Durante los paroxismos del SCLS usualmente se pueden identificar diferentes fases debido a la temporalidad con la que se distribuyen los signos y síntomas, cada una de ellas con complicaciones diferentes: prodrómica, de extravasación y posextravasación⁷⁻¹⁰. Ver figura 1.



El pródromo, posee un tiempo de evolución de 1 a 2 días, puede no presentarse y se caracteriza por síntomas inespecíficos como irritabilidad, fatiga, dolor abdominal, náuseas, emesis, mialgias, polidipsia y enrojecimiento facial, con cierta frecuencia estos síntomas están relacionados con el detonante del ataque⁷.

Esta sintomatología inespecífica puede preceder el rápido desarrollo de hemoconcentración e hipotensión causada por la extravasación del plasma (puede llegar hasta un 70% del volumen plasmático) que lleva al desarrollo de shock y edema generalizado, este periodo se reconoce como fase de extravasación, otras de sus características incluyen compromiso del estado de consciencia, aumento de peso, oliguria y signos de hipoperfusión; el sistema nervioso central, los pulmones y los espacios viscerales no contienen edema en la forma clásica de la enfermedad, si bien se ha descrito derrame pleural y pericárdico, ascitis e incluso edema de la pared del tracto gastrointestinal en algunos pacientes; esta fase tiene una duración promedio de 4 días (rango de 1 a 27 días)^{7,8}.

Después de la extravasación, acontece la restauración de la función de barrera de los capilares con reclutamiento de líquido de tejidos periféricos hacia el espacio intravascular, a la par de normalización de la presión arterial y de la diuresis, la transición generalmente ocurre de manera rápida y el comienzo de esta fase de recuperación sucede entre 96 horas y una semana después del inicio de la hipotensión, la mayoría de muertes ocurren durante este estadio y se deben a edema agudo de pulmón fulminante consecuencia de la rápida recuperación de líquidos, la fluidoterapia intravenosa administrada durante la fase de extravasación puede aumentar la sobrecarga de volumen durante esta fase y por tanto empeorar la insuficiencia cardíaca⁸⁻¹⁰.

La severidad y frecuencia de las crisis de SCLS pueden variar ampliamente entre diferentes pacientes, pero usualmente siguen un patrón estereotipado en cada paciente. En una publicación de series de casos el número de ataques por paciente oscila entre 0,13 y 21,18 y la media de ataques anuales fue de 1,2311. Un subgrupo de pacientes puede experimentar edema periférico permanente (patrón no cíclico) sin explicación en lugar de los episodios de hipotensión aguda que se describieron anteriormente, esta presentación se ha designado como la forma crónica de la enfermedad⁷.

Diagnóstico

La triada diagnóstica del SCLS está compuesta de hipotensión (presión arterial sistólica <90 mmHg), hemoconcentración (hematocrito >50% en hombres y >46% en mujeres) e hipoalbuminemia (<3,0 g/dl) en la ausencia de causas secundarias para las mismas^{11,12}. Conforme se realiza la pesquisa del SCLS, se deben descartar enfermedades con características similares, por tanto, el enfoque no puede estar encauzado solamente en investigar la causa del shock, además no se debe perder de vista que un paciente diagnosticado con SCLS puede experimentar otras causas de shock¹². **Ver tabla 1.**

La resucitación con fluidos es típicamente seguida por edema de instauración rápida en rostro, tronco y extremidades. Al mismo tiempo la hemoconcentración empeora por la fuga vascular, los valores de hemoglobina con frecuencia terminan superando los 20 g/dl, incluso después de la administración de solución salina. Esta paradoja lleva al diagnóstico equivocado de policitemia vera en algunos pacientes y a la realización de flebotomías innecesarias^{7,9}. Los niveles de albumina sérica y de proteínas totales

pueden encontrarse dentro de niveles normales inicialmente, pero decrecen rápidamente conforme las proteínas se extravasan. Durante la evaluación inicial se deben realizar cultivos de sangre y de orina para excluir sepsis y mediciones de triptasa sérica para descartar anafilaxia².

Patología
1. Sepsis
2. Enfermedad de injerto contra huésped
3. Síndrome de diferenciación por ácido transretinoico
4. Síndrome de hiperestimulación ovárica
5. Linfohistiocitosis hemofagocítica
6. Fiebres hemorrágicas virales
7. Emponzoñamiento ofídico
8. Intoxicación por ricina
9. Medicamentos (v. g. interleuquinas, anticuerpos monoclonales, gemcitabina, entre otros)

Tabla 1. Enfermedades en las que se presenta un incremento de la permeabilidad capilar. Adaptado de: Siddall E, Khatri M, Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. *Kid Int.* 2017;92,37–46.

Entre el 68% y 85% de pacientes con SCLS presentan gammopatía monoclonal de significado incierto (MGUS, por sus siglas en inglés), sin rol conocido en la patogénesis del síndrome; la electroforesis de proteínas en suero y orina o la inmunofijación en suero son medidas útiles para identificar la presencia de la paraproteína³. La MGUS no es específica de este síndrome, el diagnóstico debe realizarse con base en la clínica periódica que permite distinguir diferentes estadios y la exclusión de otras patologías similares².

Exámenes complementarios pueden evaluar otras causas potenciales de hipotensión, edema o ambos. Realizar un uroanálisis es necesario para excluir la proteinuria como la causa de hipoalbuminemia y edema (v. g. síndrome nefrótico). Algunos tumores neuroendocrinos como el tumor carcinoide, el feocromocitoma o el síndrome de la vena cava inferior pueden asociarse a hipotensión aguda, pero usualmente no se asocian con altos niveles de hemoglobina o bajos niveles de albumina sérica.

Estudios del complemento, tales como mediciones de C3, C4 y CH50 durante un evento agudo de SCLS no son apropiados para excluir formas hereditarias de angioedema, dado que los niveles séricos de las proteínas del complemento pueden estar disminuidos por fuga capilar más que por activación de las vías. A pesar de lo dicho anteriormente, en algunos centros se realiza el análisis del inhibidor de la esterasa C1 de manera rutinaria para excluir los angioedemas hereditarios tipo I y II. La radiografía de tórax, un electrocardiograma, un ecocardiograma y las mediciones de péptido natriurético cerebral ayudan a excluir la falla cardíaca aguda como causa de la hipotensión³.

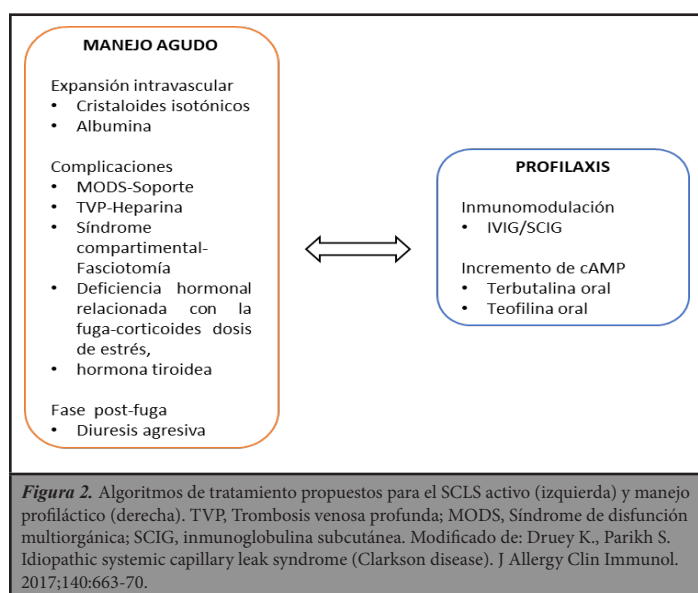
Tratamiento

Tratamiento de los episodios agudos

Los paroxismos del SCLS son por naturaleza autolimitados, la prioridad como en todo paciente con shock es implementar maniobras

básicas de reanimación con el objetivo de restablecer una entrega adecuada de oxígeno a los tejidos. Las maniobras de reanimación inicial comprenden la fluidoterapia, uso de vasopresores y soporte ventilatorio⁷.

No hay consenso respecto al fluido de elección en el SCLS, algunos autores recomiendan administrar coloides para limitar el aporte de líquidos intravenosos y por ende evitar balances excesivamente positivos que se asocian a múltiples complicaciones³, otros se basan en las similitudes fisiopatológicas que comparte la enfermedad de Clarkson con la sepsis para recomendar la utilización de cristaloides; si bien las soluciones coloidales tienen la capacidad de expandir el volumen intravascular, su efectividad puede verse limitada por la elevada permeabilidad endotelial presente en la fase de fuga, por esta razón su indicación está limitada a aquellos pacientes cuya perfusión no se logra restablecer con cristaloides. Para consultar el algoritmo de tratamiento propuesto. Ver **Figura 2**.



Los pacientes que presentan hipotensión o shock, deben ser manejados en un entorno donde puedan ser monitorizados las 24 horas, de preferencia una unidad de cuidados intensivos^{5,12}. De manera precoz se debe iniciar la búsqueda de evidencia clínica de baja perfusión (hipotensión, baja amplitud de pulso, pulso filiforme, extremidades frías, piel fría, sudor pegajoso, palidez, llenado capilar lento, livedo reticularis, obnubilación, etc.), la presión arterial media y el lactato sérico; después de instauradas las medidas iniciales de reanimación la monitorización debe complementarse con mediciones de la presión venosa central, saturación venosa central de oxígeno y el gasto urinario⁷. La perfusión debe valorarse al momento de ingreso y de manera continua tras instaurar las medidas de reanimación para evaluar la respuesta al tratamiento.⁸⁻¹⁰

Al mismo tiempo que se instaura la fluidoterapia, se debe suministrar oxígeno suplementario y la oxigenación debe monitorizarse de manera continua con oximetría de pulso. La intubación y la ventilación mecánica puede ser necesaria para apoyar el incremento del trabajo respiratorio (causado como compensación de una acidosis láctica secundaria a la hipotensión e hipoperfusión)

o para proteger la vía aérea (ya que la encefalopatía puede ser consecuencia de edema cerebral o de hipoperfusión cerebral)^{3,7}. Durante la fase posfuga, la diuresis agresiva es la intervención más importante para prevenir un edema agudo de pulmón fulminante. Se recomienda la administración oral de teofilina o intravenosa de aminofilina durante las crisis graves de SCLS³. Se observó que las inmunoglobulinas intravenosas (IVIG) en altas dosis pueden corregir la hipotensión y promover la diuresis rápidamente, si bien los casos en los que se han administrado son pocos, puede considerarse como una medida adicional para los ataques de la enfermedad¹³.

Tratamiento profiláctico

Instaurar un tratamiento de mantenimiento ha demostrado ser beneficioso para la evolución de la enfermedad³. La administración oral de terbutalina y teofilina reduce de manera significativa la severidad y la frecuencia de los episodios agudos; el uso de estos fármacos se explica por su capacidad de incrementar los niveles intracelulares de AMP cíclico, lo cual pueda neutralizar vías de señalización inflamatorias capaces de alterar la permeabilidad endotelial⁹. Ver **Figura 2**.

Recientemente se han observado excelentes resultados con la administración de IVIG, en un estudio que involucraba 18 pacientes, se evidenció una caída de la media de ataques de 2.6 ataques por paciente a cero después de iniciar la profilaxis con IVIG¹⁴. La dosis o la duración óptima de IVIG aún no se ha establecido, la mayoría de estudios reporta un intervalo entre 1-2 g/kg/mensual, recomendando iniciar con una cantidad de 2 g/kg/mensual. La terapia con inmunoglobulinas no se ha suspendido en ningún paciente quien haya presentado respuesta favorable.

El mecanismo de acción de la IVIG en pacientes con SCLS se desconoce, se especula que ejercen su efecto profiláctico cuando los anticuerpos presentes en las preparaciones de IVIG neutralizan citoquinas proinflamatorias¹³⁻¹⁵.

CONCLUSIONES

El SCLS no puede ser mejor explicado por otro padecimiento. Es una enfermedad de etiología desconocida. La hipotensión, hemoconcentración e hipoalbuminemia en ausencia de causas secundarias conforman el fenotipo clínico de la enfermedad. Las anormalidades basales mínimas o inexistentes y la respuesta exagerada a mediadores inflamatorios constituyen el núcleo del fenotipo patológico de la enfermedad.

Los reordenamientos estructurales que llevan a la formación de brechas entre las células endoteliales se postulan como el mecanismo responsable de la VEH. Si bien la presentación clínica en fases característica puede orientar al médico, el diagnóstico de SCLS se realiza por exclusión. El SCLS es una emergencia, el tratamiento debe realizarse de manera simultánea a la evaluación.

Los paroxismos del SCLS son por naturaleza autolimitados por lo cual el tratamiento es principalmente de soporte. La terapia suplementaria de oxígeno y de fluidos constituyen la base de dicho tratamiento. El paciente debe ser internado en una unidad que permita la monitorización continua de su estado clínico, preferiblemente una Unidad de Cuidados Intensivos.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Siddall E, Khatri M, Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. *Kid Int.* 2017;92(1):37–46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.11.029>.
- ² Druey K, Greipp P. Narrative Review: The Systemic Capillary Leak Syndrome. *Ann Intern Med.* 2010;153(2):90–8. DOI: 10.7326/0003-4819-153-2-201007200-00005
- ³ Druey K, Parikh S. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson disease). *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:663–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.10.042>.
- ⁴ Gaijeski D, Mikkelsen M. Definition, classification, etiology, and pathophysiology of shock in adults [Internet]. Waltham: UpToDate; 2016 [actualizado 25 May 2016; citado 14 Ago 2017]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>.
- ⁵ Su J, Zhang Y, Hu W. The Current Opinions of Capillary Leak Syndrome. *Open Journal of Clinical Diagnostics.* 2015;5(1):14–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.4236/ojcd.2015.51003>.
- ⁶ Felcht M, Luck R, Schering A, Seidel P, Srivastava K, Hu J. et al. Angiopoietin-2 differentially regulates angiogenesis through TIE2 and integrin signaling. *J Clin Invest.* 2012;122(6):1991–2005. doi:10.1172/JCI58832.
- ⁷ Aneja R. Idiopathic systemic capillary leak syndrome [Internet]. Waltham: UpToDate; 2016 [actualizado 20 May 2016; citado 23 Ago 2017]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>.
- ⁸ Muñoz N, León R, de la Cal M, Dueñas J. Síndrome de fuga capilar sistémica: hipoalbuminemia, hemoconcentración y shock. A propósito de un caso. *Semergen.* 2014;40(2):e33–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2013.01.003>.
- ⁹ Kapoor P, Greipp P, Schaefer E, Mandrekar S, Kamal A, Gonzalez-Paz N, et al. Idiopathic Systemic Capillary Leak Syndrome (Clarkson's Disease): The Mayo Clinic Experience. *Mayo Clin Proc.* 2010; 85(10): 905–12. DOI: 10.4065/mcp.2010.0159
- ¹⁰ Arnaiz V, Serna A, Rivas R, Ruiz A, Zugazabeitia G, Cornago J. Síndrome de capillary leak sistémico: descripción de un caso. *Med Inten.* 2012;36 (3):238–9
- ¹¹ Gousseff M, Arnaud L, Lambert M, Hot A, Hamidou M, Duhaut P. The Systemic Capillary Leak Syndrome: A Case Series of 28 Patients From a European Registry. *Ann Intern Med.* 2011;154(7):464–71. DOI: 10.7326/0003-4819-154-7-201104050-00004.
- ¹² Tran TA, Filleron A, Simonin M, Corbeau P. Idiopathic systemic capillary leak syndrome in childhood: A Literature Review. *J Rare Dis Res Treat.* 2017;2(1): 52-5
- ¹³ Zipponi M, Eugster R, Birrenbach T. High-dose intravenous immunoglobulins: A promising therapeutic approach for idiopathic systemic capillary leak syndrome. *BMJ Case Rep.* 2011;2011. DOI: 10.1136/bcr.12.2010.3599.
- ¹⁴ Xie Z, Chan E, Long L, Nelson C, Druey K. High-dose Intravenous Immunoglobulin Therapy for Systemic Capillary Leak Syndrome (Clarkson Disease). *Am J Med.* 2015;128(1):91–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.08.015>
- ¹⁵ Marra A, Gigante A, Rosato E. Intravenous immunoglobulin in systemic capillary leak syndrome: a case report and review of literature. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10(3):349-52. DOI: 10.1586/1744666X.2014.882771.
- ¹⁶ Almagroa P, Martí JM, García L, Rodríguez-Carballeira M. Successful treatment of systemic capillary leak syndrome with intravenous immunoglobulins. *Rev Clin Esp.* 2012;212(4):218-9. DOI: 10.1016/j.rce.2011.08.004