

# Síndrome de fuga capilar sistémica idiopática: una revisión basada en la literatura

---

JEISSON OSORIO TRUJILLO

Servicio de Neumología. Hospital Clínic de Barcelona.

osorio@clinic.ub.es

## RESUMEN

El síndrome de fuga capilar sistémica idiopática (SFCSI) es un trastorno poco común caracterizado por hipotensión severa, hipoalbuminemia y hemoconcentración. Se manifiesta con tres fases: Una prodrómica, una fase de fuga donde predomina la hipotensión y el edema, y la fase de recuperación donde el volumen extravasado regresa al espacio intravascular con el consecuente riesgo de generar edema agudo de pulmón.

La evaluación diagnóstica es la misma de la hipotensión o shock de etiología incierta, siendo el SFCSI un diagnóstico de exclusión en ausencia de una causa alternativa identificable. El manejo inicial está dirigido a garantizar la vía aérea y corregir la hipoxemia. Se debe tener como objetivos durante la fase de fuga, una presión venosa central (PVC) de 8 a 12 mmHg, presión arterial media (PAM)  $\geq 65$  mmHg, y diuresis  $\geq 0.5$  ml/kg/hora. Se sugiere la terapia combinada con teofilina y terbutalina en todo paciente que ha sufrido algún episodio de SFCSI para prevenir la recurrencia.

Palabras Clave: Síndrome de fuga capilar sistémica, enfermedad de Clarkson, shock, edema, hipoalbuminemia.

## Introducción

El síndrome de fuga capilar sistémico idiopático (SFCSI) es un raro desorden caracterizado por episodios de hipotensión severa, hipoalbuminemia y hemoconcentración. Fue descrito por primera vez por Clarkson en 1960 por lo cual también se le denomina síndrome o enfermedad de Clarkson<sup>1</sup>. Durante las crisis se producen alteraciones importan-

tes del endotelio vascular que conllevan a la fuga de plasma y proteínas al compartimento intersticial.

## Epidemiología

Actualmente hay algo más de 150 casos reportados en el mundo<sup>2</sup>. En cuanto a la distribución etaria es más frecuente en adultos de edad media, sin mostrar predilección sexual.

## Patogénesis

La causa precisa del SFCSI es desconocida. Suele ser frecuente la asociación con gammapatía monoclonal en muchos pacientes sin quedar claro su papel en este desorden. Con el objetivo de comprender las particularidades fisiopatológicas del SFCSI puede resultar útil considerar los diferentes mecanismos y patologías que cursan con fuga capilar.

- Incremento de la presión hidrostática: Se presenta en patologías como la insuficiencia cardíaca, falla renal, obstrucción venosa hepática (p.e. cirrosis) y trombosis venosa profunda (TVP).
- Disminución de la presión oncótica capilar:
  - Por pérdida de albúmina: Enteropatía pierde-proteínas, síndrome nefrótico.
  - Síntesis de albúmina disminuida: Enfermedad hepática.
- Permeabilidad capilar aumentada: Sepsis, pancreatitis aguda, anafilaxia, accidente ofídico, dengue, brucelosis, síndrome cardiopulmonar por hantavirus.

## Hipótesis en SFCSI

Se han propuesto diferentes hipótesis con falta de evidencia suficiente para formular una teoría que explique el SFCSI, entre ellas se enumeran:

- Papel de las proteínas monoclonales<sup>3,4</sup>: La mayoría de pacientes, en las series de casos, cursa con una gammapatía monoclonal, con elevación de niveles de la paraproteína durante la fase aguda y reducción tras la remisión. Este hallazgo, probablemente, se comporta como un epifenómeno y no como causa directa dado que estudios *in vitro* con células endoteliales sanas expuestas a paraproteínas de tres pacientes con SFCSI no generaron efectos citotóxicos.
- Anormalidades en el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y angiopoyetina 2: En una serie de 23 pacientes y en estudios más pequeños, se han observado niveles elevados de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y angiopoyetina 2 durante las crisis<sup>5,6</sup>,

aunque en otros estudios no se observa dicha alteración<sup>7</sup>. Se propone que estos mediadores interrumpirían las uniones celulares del endotelio causando retracción celular sin apoptosis.

- Apoptosis de células endoteliales: Se ha observado contracción celular por apoptosis en los ataques de SFCSI. Éste hallazgo se avala por cambios histológicos que corresponden a la apoptosis de células endoteliales en las biopsias musculares obtenidas durante las crisis. De igual forma los componentes de los sueros de los pacientes con SFCSI activa, en contraste con sueros de controles sanos, muestra una temprana y extensa apoptosis endotelial *in vitro* que se asocia con lesiones oxidativas<sup>8</sup>.
- Interleucina 2 (IL-2)<sup>9</sup>: Los pacientes que reciben altas dosis de IL-2 recombinante pueden desarrollar un síndrome de fuga capilar. De igual forma en pacientes sintomáticos con SFCSI se ha observado un incremento en la expresión de IL-2 en las células mononucleares sanguíneas perivasculares. Se sugiere como mecanismo la inducción de citoquinas circulantes como el factor de necrosis tumoral alfa, la generación de productos de activación del complemento, activación de neutrófilos y activación de antígenos de células endoteliales, que incrementan la permeabilidad capilar<sup>10</sup>.
- Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ )<sup>4</sup>: El TNF- $\alpha$  es un mediador inflamatorio que puede incrementar la permeabilidad vascular. En una pequeña serie de 3 pacientes se elevaron los niveles séricos de TNF- $\alpha$ .

## Manifestaciones clínicas

### Ataques o crisis

Se pueden describir tres fases durante los ataques o crisis: Fase prodrómica, fase de extravasación y fase de recuperación (Tabla I). La frecuencia y la severidad varían desde un único episodio en la vida a varios por año, con una media de 3 ataques por año según un estudio con 25 pacientes de la Clínica Mayo<sup>11</sup>.

- Fase Prodrómica: El 50% de los pacientes presentan síntomas uno a dos días antes de los signos más graves.

Fase	Fase prodrómica	Fase de fuga capilar			Fase de recuperación
<b>Tiempo</b>	1-2 días	Minutos a horas	Horas	24-72 horas	> 72 horas
<b>Características</b>	Malestar general, astenia, mialgias y/o dolor abdominal	Hemoconcentración	Shock	Fuga capilar	Eventos post-fuga
		Presíncope, incremento de la sed, oliguria y frialdad cutánea	Hipotensión e hipoperfusión	Hipoalbuminemia y anasarca	Restauración del volumen intravascular y la diuresis
<b>Complicaciones</b>			Insuficiencia renal, AVC <sup>1</sup> , y TVP <sup>2</sup>	Síndrome compartimental, rabdomiólisis, y TVP	Edema agudo de pulmón y falla cardíaca

<sup>1</sup>AVC: Accidente vascular cerebral; <sup>2</sup>TVP: Trombosis venosa profunda

La tabla muestra la progresión temporal de un episodio agudo del síndrome de fuga capilar sistémica idiopática, las diferentes fases con sus características correspondientes y complicaciones propias.

Tabla I: Progresión de un episodio agudo de SFCSI

Los síntomas más frecuentes de esta fase son fatiga, irritabilidad, náuseas, dolor abdominal, mialgias en extremidades, polidipsia e incremento súbito de peso. Son más frecuentes las crisis en casos de ejercicio físico sostenido y en el caso de las mujeres durante el período menstrual<sup>12</sup>.

- Fase de Extravasación: La fuga capilar se presenta entre uno a cuatro días después de la fase prodrómica, instaurándose la hipotensión, hipoalbuminemia y hemoconcentración.
  - Hipotensión: La hipovolemia intravascular desencadena hipotensión arterial (PAS <90 mmHg, o PAM <65 mmHg, o reducción de la PAS de más de 40 mmHg respecto a la habitual). Se presenta en todos los pacientes con SFCSI y puede ser tan grave que se manifieste como shock<sup>3</sup>.
  - Hipoalbuminemia: Es una de sus características cardinales. En un estudio los pacientes con SFCSI tenían una albúmina sérica media de  $1,7 \pm 0,7$  g/dl<sup>11</sup>.
  - Hemoconcentración: El SFCSI cursa con hemoconcentración severa, dato que permite diferenciarlo de otras causas de shock. En una cohorte de 25 pacientes de la Clínica Mayo la media del hematocrito (Hto) fue del 60.5% durante las crisis<sup>11</sup>.

- Síntomas de bajo gasto: Frialdad cutánea, vasoconstricción, inquietud o somnolencia, oliguria o anuria, acidosis láctica, y pulsos periféricos filiformes.
- Otras manifestaciones: Ascitis, derrame pleural bilateral, derrame pericárdico, edema cerebral y encefalopatía.

- Fase de Recuperación (Reclutamiento de líquidos): Ocurre varios días después de la fase de extravasación y durante la transición entre estos dos estadios es característico el requerimiento cada vez menor de líquidos para mantener un volumen intravascular apropiado. En esta fase los líquidos extravasados son reclutados nuevamente por el espacio intravascular, por lo cual el paciente, aunque tenga una función renal normal, corre un riesgo alto de desarrollar sobrecarga de volumen intravascular y edema pulmonar.

## Formas crónicas

Un pequeño número de reportes describen pacientes con una forma crónica en la cual los pacientes con SFCSI cursan con presión arterial estable, edema subagudo y gammapatías monoclonales. En una serie de la Clínica Mayo dos pacientes desarrollaron edema generalizado progresivo, derrames pleurales y pericárdicos<sup>11</sup>.

## Manifestaciones pulmonares

- Derrame pleural: En un reporte de casos reciente, un hombre joven con SFCSI, en fase de extravasación, presenta múltiples episodios de shock, edema generalizado y derrame pleural bilateral tipo exudado, estéril, con electrocardiograma y ecocardiograma normales<sup>3</sup>.
- Edema agudo de pulmón (EAP): Se suele presentar en la fase de recuperación dado el reclutamiento hídrico del espacio intravascular del líquido que se extravasó en la primera fase del SFCSI y el volumen intravenoso que se está administrando a un paciente hasta hace poco hipotenso<sup>13</sup>.

## Diagnóstico diferencial

Son muchas las patologías que pueden simular el síndrome de fuga capilar sistémica idiopática (ISCLS) incluyendo:

- Sepsis Grave o Shock Séptico: Dependiendo del momento evolutivo recibe un nombre distinto. La sepsis se define como el síndrome de respuesta inflamatoria Sistémica (SIRS) con infección documentada o sospechada. La sepsis grave se caracteriza por hipotensión (PAS < 90 mmHg o PAM < 70 mmHg), disfunción cardíaca, injuria pulmonar aguda con alteración de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, trombocitopenia, trastornos de la coagulación, creatinina > 2 mg/dl, oliguria pese a fluidoterapia, bilirrubina > 2 mg/dl o el doble de la basal, y/o lactato mayor de los valores de laboratorio. En el Shock séptico la hipotensión arterial es resistente a la fluidoterapia precisando soporte inotrópico. La albuminemia normal permite diferenciar ésta patología del SFCSI.
- Anafilaxis: Reacción súbita generada por un alérgeno (p.e. comida, picaduras de insectos, medicamentos, etc.) que produce la degranulación espontánea, y sistémica de mastocitos o basófilos. Cuando se sospecha se deben realizar niveles de triptasa la cual es negativa en el SFCSI.
- Mastocitosis sistémica: Trastorno caracterizado por la acumulación de células mastocíticas en diferentes tejidos. Los pacientes presentan episodios que cursan con

flushing, colapso vascular, síncope y anafilaxis. Cursa con niveles elevados de triptasa lo que le diferencia del SFCSI.

- Reacciones farmacológicas: Algunos medicamentos se relacionan con fuga capilar como la IL-2 recombinante, el factor estimulante de colonias granulocíticas-mono-cíticas (G-CSF), el interferón alfa, el sirolimus, la gemcitabina, y la acitretina (retinoide usado en casos de psoriasis extensa grave y palmo-plantar pustular, en ictiosis congénita grave y en la enfermedad de Darier grave).
- Angioedema hereditario (AH): Disfunción o deficiencia del inhibidor C1 (C1-INH) que se caracteriza por generar episodios recurrentes de edema cutáneo, gastrointestinal y ocasionalmente de la vía aérea. A diferencia del edema generalizado del SFCSI, en el AH el edema suele ser localizado. De igual forma los episodios de AH cursan con C4 bajo mientras que el SFCSI cursa con niveles de C4 normales.
- Síndrome de choque tóxico: El síndrome del choque tóxico (TSS, siglas en inglés de Toxic shock syndrome) es un trastorno poco frecuente provocado por una toxina bacteriana. Suele afectar a gente joven y sana. Se manifiesta como fiebre, hipotensión y exantema. Puede cursar con malestar general, escalofríos, cefalea, odinofagia, vómitos, diarrea acuosa, dolor abdominal, ortostatismo o síncope. Cronológicamente los casos relacionados con la menstruación se presentan hacia el segundo o tercer día de la misma, y los casos quirúrgicos hacia el segundo día del procedimiento. A diferencia del SFCSI cursa con normoalbuminemia y rash descamativo.

## Tratamiento

El tratamiento está dirigido a la estabilización del paciente, y el manejo del volumen sanguíneo y de la perfusión tisular.

- Estabilización: El objetivo inicial es mantener la vía aérea y la respiración. Por tanto todos los pacientes debe recibir oxigenoterapia con monitorización continua por pulsioximetría y de ser preciso intubación y ventilación mecánica.

- Manejo del volumen y de la perfusión: Se debe evaluar en todo momento la eficacia de la terapia hídrica cuidando de no generar EAP (especialmente en la fase de recuperación).
  - Perfusión: Es preciso monitorizar la presión arterial, al igual que la coloración y frialdad de las extremidades. De igual forma aunque no es esencial se puede colocar una vía venosa central para administración de medicamentos y medición de la presión venosa central (PVC) o un catéter arterial si la presión sanguínea es muy lábil. Para restablecer la perfusión será precisa la administración de cristaloides, vasopresores, inotrópicos y transfusión sanguínea si es preciso. Son objetivos deseables mantener una PVC de 8 a 12 mmHg, una presión arterial media (PAM)  $\geq 65$  mmHg, y una diuresis  $\geq 0.5$  ml/kg/hora.
  - Identificar la fase de recuperación: Se caracteriza por la reducción del volumen necesario para mantener una presión arterial adecuada. La mayoría de pacientes requieren diuréticos (preferiblemente de asa) durante la fase de recuperación para evitar la sobrecarga de volumen intravascular. Los pacientes con insuficiencia renal pueden necesitar ultrafiltración.

### Tratamiento farmacológico

- Inmunoglobulina intravenosa (IGIV): En un estudio las altas dosis de inmunoglobulina intravenosa fueron eficaces contra el SFCSI en tres pacientes, aunque se desconoce el mecanismo exacto<sup>14</sup>.
- Terbutalina, aminofilina e infliximab: En un reporte de casos la combinación de terbutalina y aminofilina endovenosas (niveles séricos de 15 a 25 mcg / dl) parecía ser beneficioso en uno de los dos pacientes. En otro paciente refractario a dicho tratamiento se administró infliximab con buen resultado.
- Bevacizumab: En un reporte de casos de Japón se utilizó el anticuerpo contra factor de crecimiento endotelial (VEGF) bevacizumab, a la dosis de 5 mg/kg de peso en 90 minutos, para tratar la fase aguda en un paciente crítico, mejorando la diuresis y con normalización de la PVC.

## Complicaciones

Las complicaciones más comunes del SFCSI son el síndrome compartimental, el EAP y la falla multiorgánica (FMO), siendo la necrosis tubular aguda, la hipoxia cerebral y la hepatitis isquémica las manifestaciones más frecuentes de FMO. Otras complicaciones incluyen arritmias cardíacas, pancreatitis, derrame pericárdico y trombosis venosa profunda.

- Edema Agudo de Pulmón: En una serie de la clínica mayo esta complicación se desarrolló en 10 de 25 pacientes durante la fase de recuperación<sup>11</sup>.
- Síndrome compartimental: Se presenta tanto en la fase de extravasación como en la de recuperación secundario a la fuga de fluido a los compartimientos musculares. Por tanto se debe medir la presión compartimental ante la aparición de signos clínicos que lo sugieran. La fasciotomía se indica cuando las presiones de tejidos están entre 10 a 30 mmHg de la presión diastólica. El síndrome compartimental puede derivar en rabdomiólisis e insuficiencia renal<sup>15,16,17</sup>.

## Prevención de recaídas

En múltiples estudios el tratamiento profiláctico mostró ser útil para prevenir recaídas.

- Inmunoglobulina intravenosa (IGIV): En una serie de 28 pacientes europeos, 18 fueron tratados con IGIV a dosis de 0.4 g a 2 g/mes y de éstos 8 no tuvieron nuevas recaídas después de varios años de seguimiento<sup>12</sup>.
- Terbutalina y teofilina: La terbutalina y teofilina podrían impedir la reaparición del SFCSI según estudios en los cuales el uso de ambos fármacos aumentaba el AMPc intracelular (facilitando su producción e inhibiendo su degradación, respectivamente) lo que derivaría en la inhibición de la elevada fuga capilar. Se sugiere una dosis de teofilina de liberación prolongada para mantener una concentración sérica de 10 a 20 mcg/ml y terbutalina 5 mg cuatro veces al día. (Nivel de evidencia 2C)<sup>2,3</sup>.

## Pronóstico

En las diferentes series la supervivencia gira en torno al 70% a los 5 años en los pacientes que han sobrevivido a un episodio de SFCSI<sup>2,3,11</sup>. De las muertes el 75% de ellas se presenta durante un episodio agudo<sup>18</sup>.

## Conclusiones

El síndrome de fuga capilar sistémica idiopática (SFCSI) es un trastorno poco común pero a considerar sobre todo en pacientes de mediana edad que presentan episodios de hipotensión severa, hipoalbuminemia y hemoconcentración. De igual forma la identificación de las diferentes fases es fundamental para la instauración terapéutica y evitar las complicaciones, sobre todo el edema agudo de pulmón en la fase de recuperación cuando se viene de hacer una reanimación hídrica intensiva. Así mismo se recomienda la prevención en todo paciente que ha presentado un episodio de SFCSI con terbutalina y teofilina, siendo la IGIV una alternativa aceptable.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Clarkson B, Thompson D, Horwith M, Luckey EH. Cyclical edema and shock due to increased capillary permeability. *Am J Med.* 1960;29:193.
2. Druey KM, Greipp PR. Narrative review: the systemic capillary leak syndrome. *Ann Intern Med.* 2010;153(2):90.
3. Dhir V, Arya V, Malav IC, Suryanarayanan BS, Gupta R, Dey AB. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (SCLS): case report and systematic review of cases reported in the last 16 years. *Intern Med.* 2007;46(12):899.
4. Dowden AM, Rullo OJ, Aziz N, Fasano MB, Chatila T, Ballas ZK. Idiopathic systemic capillary leak syndrome: novel therapy for acute attacks. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(5):1111.
5. Xie Z, Ghosh CC, Patel R, et al. Vascular endothelial hyperpermeability induces the clinical symptoms of Clarkson disease (the systemic capillary leak syndrome). *Blood.* 2012;119(18):4321.

6. Lesterhuis WJ, Rennings AJ, Leenders WP, et al. Vascular endothelial growth factor in systemic capillary leak syndrome. *Am J Med.* 2009;122(6):e5.
7. Nagao Y, Harada H, Yamanaka H, Fukuda K. Possible mediators for systemic capillary leak syndrome. *Am J Med.* 2011;124(1):e7.
8. Assaly R, Olson D, Hammersley J, et al. Initial evidence of endothelial cell apoptosis as a mechanism of systemic capillary leak syndrome. *Chest.* 2001;120(4):1301.
9. Karatzios C, Gauvin F, Egerszegi EP, et al. Systemic capillary leak syndrome presenting as recurrent shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2006;7(4):377.
10. Schwartz RN, Stover L, Dutcher J. Managing toxicities of high-dose interleukin-2. *Oncology (Williston Park).* 2002;16(11 Suppl 13):11.
11. Kapoor P, Greipp PT, Schaefer EW, et al. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson's disease): the Mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(10):905.
12. Gousseff M, Arnaud L, Lambert M, et al. Capillary Leak Syndrome Registry. The systemic capillary leak syndrome: a case series of 28 patients from a European registry. *Ann Intern Med.* 2011;154(7):464.
13. Chihara R, Nakamoto H, Arima H, et al. Systemic capillary leak syndrome. *Intern Med.* 2002;41(11):953.
14. Lambert M, Launay D, Hachulla E, et al. High-dose intravenous immunoglobulins dramatically reverse systemic capillary leak syndrome. *Crit Care Med.* 2008;36(7):2184.
15. Matsumura M, Kakuchi Y, Hamano R, et al. Systemic capillary leak syndrome associated with compartment syndrome. *Intern Med.* 2007;46(18):1585.
16. Sanghavi R, Aneman A, Parr M, Dunlop L, Champion D. Systemic capillary leak syndrome associated with compartment syndrome and rhabdomyolysis. *Anaesth Intensive Care.* 2006;34(3):388.
17. Lamou H, Grassmann JP, Betsch M, et al. Systemic capillary leak syndrome associated with a rare abdominal and four-limb compartment syndrome: a case report. *J Med Case Rep.* 2014 Jun 16;8:196.
18. Rabbolini DJ, Ange N, Walters GD, Pidcock M, Randall KL. Systemic capillary leak syndrome: recognition prevents morbidity and mortality. *Intern Med J.* 2013 Oct;43(10):1145-7.