



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

## Síndrome de fuga capilar sistémica tras infección por SARS-CoV-2 y tras vacunación contra COVID-19: una revisión de alcance a propósito de un caso



### Systemic capillary leak syndrome after SARS-CoV-2 infection and after COVID-19 vaccination: A scoping review in relation to a clinical case

Sr. Director:

El síndrome de fuga capilar sistémica (SFCS), también llamada enfermedad de Clarkson, es una enfermedad grave y poco frecuente que se caracteriza por un *shock* hipovolémico secundario a la fuga capilar, que se desarrolla en el contexto de una gammopatía monoclonal<sup>1</sup>. Habitualmente, tiene un desencadenante que suele ser una infección (generalmente viral). Su curso es recurrente y responde adecuadamente a inmunoglobulinas (Ig) por vía intravenosa (Ig IV)<sup>1</sup>. Nosotros realizamos una revisión de alcance y reportamos el caso de un paciente que desarrolla esta enfermedad en el contexto de una infección por *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), quien en días previos había recibido la vacuna frente a la COVID-19.

Se trata de un varón de 38 años que acude con cuadro clínico de 5 días de evolución caracterizado por dolor intenso en ambos miembros inferiores, además de malestar general, artromialgias, diarrea y algún episodio aislado de fiebre. Había recibido la segunda dosis de vacunación con BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) 6 días antes del ingreso.

En Urgencias se objetiva hipotensión arterial (72/51 mmHg), pulsioximetría de 98%, taquicardia sinusal (123 lpm); mala perfusión periférica, presentando relleno capilar mayor de 5 s y frialdad de miembros inferiores, pulsos femorales presentes de forma bilateral y pedios poco perceptibles con ambos gemelos endurecidos. Se inicia resucitación con 2 l de cristaloides, pese a lo que precisa vasopresores.

A nivel analítico destaca una hemoglobina de 23,6 g/dL (hematocrito 70%), hipoalbuminemia de 1,7 g/dL, hipoproteinemia de 3,76 g/dL, acidosis metabólica hiperlactacidémica con lactato en sérico de 6,88 mmol/L, fracaso renal agudo (FRA) tipo III de la clasificación de la Acute Kidney Injury Network (AKIN) de perfil prerrenal (sodio en orina < 3 mmol/L) sin presencia de proteinuria ni albuminuria, y alteraciones de la homeostasis (hiponatremia, hipopotasemia e hiperfosfatemia) con osmolaridad en suero normal.

El eco-Doppler y el angio-TC descartaron enfermedad vascular en extremidades inferiores. En el body-TC se evidenció patrón miliar difuso bilateral compatible con neumonía por SARS-CoV-2, la cual se confirmó con una prueba positiva de reacción en cadena de polimerasa (PCR) en exudado nasofaríngeo.

El paciente ingresa en la unidad de cuidados intensivos (UCI) con un Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II de 61 puntos y un Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) de 7 puntos. El proteinograma mostró hipogammaglobulinemia 9,4% (rango 11,1-18,8) con inmunoelectroforesis

que detecta clonalidad en IgA e IgG Kappa y crioglobulinas negativa. Se descartaron otro tipo de eritrocitosis como la policitemia vera al no detectarse mutaciones del gen V617F o exón 12 del gen JAK2; tampoco se encontraron mutaciones en gen BCR/ABL. Serologías VIH, VHB y VHC negativas.

A las 48 h del ingreso, el paciente desarrolla insuficiencia respiratoria hipoxémica que precisa inicio de ventilación mecánica invasiva. El fracaso renal mejoró tras la resucitación inicial, pero presentó un nuevo deterioro secundario a rabdomiólisis con elevación de Ck hasta 39.000 U/L, que precisó terapia continua de reemplazo renal durante 96 h.

Ante el riesgo de síndrome compartimental se monitorizó la presión compartimental de forma intermitente en ambos gemelos con valores que en todo momento estuvieron dentro de la normalidad. Finalmente, el paciente evoluciona favorablemente de los fallos orgánicos y fue extubado de forma programada al sexto día y dado de alta a planta de hospitalización al noveno día de ingreso en UCI.

El diagnóstico de SFCS se realizó tras descartar otras etiologías más frecuentes (sepsis, enfermedad vascular, síndrome nefrótico, síndromes de hiperviscosidad). El paciente presentaba criterios compatibles con: *shock* hipovolémico, hematocrito aumentado, deshidratación e hipoalbuminemia en el contexto de hipogammaglobulinemia y clonalidad kappa en IgG e IgA<sup>1</sup>. Dado a que el desencadenante más frecuente de estos episodios son infecciones virales y que nuestro paciente presentaba una PCR de SARS-CoV-2 positiva, se atribuyó a la infección como causa del SFCS. Sin embargo, hay que destacar que recientemente se ha informado de un caso relacionado a la vacunación con BNT162b2, aunque en ese caso se trataba de un paciente con brotes previos de SFCS<sup>2</sup>.

Nuestro paciente precisó de soporte respiratorio, hemodinámico y renal, desarrolló rabdomiólisis, pero no síndrome compartimental. Existe evidencia sobre el uso de Ig IV para prevenir episodios de SFCS graves; el uso en la fase aguda es controvertido, utilizándose como terapia de rescate en la mayoría de casos<sup>1</sup>. La utilización de Ig puede ser peligroso para pacientes con fracaso renal agudo prerrenal con rabdomiólisis<sup>1</sup>, motivo por el cual no se administró en nuestro paciente.

Se cree que el síndrome se debe a una respuesta exagerada ante cambios inflamatorios, esto se ha atribuido a defectos genéticos dentro del endotelio que se han estudiado en ratones y que predisponen a una rotura acelerada de la barrera vascular, lo que hace al huésped más susceptible a desarrollar el SFCS<sup>3</sup>.

En uno de los registros más amplios de SFCS escrito por Pineton de Chambrun et al.<sup>1</sup> en 2017, se detalla una mortalidad del 18,6% y el síndrome compartimental como la complicación más frecuente (20,3%). El fracaso renal con necesidad de terapia de sustitución renal continua se asocia fuertemente con la mortalidad.

Hemos realizado una revisión de la bibliografía disponible hasta la fecha (octubre del 2021) sobre casos de SFCS en relación con la infección por SARS-CoV-2 o con la vacunación contra COVID-19. Los resultados los resumimos en la [tabla 1](#), donde detallamos las características de los pacientes, así como su evolución y desenlace. En total, con nuestro caso, se describen 7 pacientes con SFCS tras infección por SARS-CoV-2<sup>4-8</sup> y 5 tras recibir vacunación contra SARS-CoV-2: 2 con Ad26.COVID-2-S (Janssen)<sup>2,9</sup>, 1 con

**Tabla 1** Características del síndrome de fuga capilar sistémica (SFCS) en los casos (con infección por SARS-CoV-2 o vacunación frente a COVID-19) recogidos en la literatura

Artículo	Paciente			Gammapatía monoclonal	Desencadenante	Test de laboratorio				Ig IV	Evolución y resultados
	Edad	Sexo	SFCS previo			Hemoglobina (g/dL)	Albúmina (g/dL)	Creatinina (mg/dL)	Lactato (mmol/L)		
Nuestro estudio (2021)	38	H	No	IgG Kappa IgA Kappa	PCR SARS-CoV-2 +	23,6	1,7	3,8	6,2	No	Rabdomiólisis VMI y TCRR. Recuperación VMNI.
Beber et al. (2021) <sup>4</sup>	55	M	No	ND	PCR SARS-CoV-2 +	21	3,5	1,4	5,6	Sí	Recuperación.
Cheung et al. (2021) <sup>5</sup>	59	M	No	ND	PCR SARS-CoV-2 +	17,1	2,4	ND	3,7	Sí	Rabdomiólisis VMI y TCRR. Muerte
Case et al. (2020) <sup>6</sup>	36	H	Sí	IgG lambda	PCR SARS-CoV-2 +	> 25	ND	ND	9,2	No	PCR al ingreso. Muerte
	63	H	No	ND	PCR SARS-CoV-2 +	21,6	< 1,5	2,35	4,9	No	Rabdomiólisis. SC con fasciotomía. VMI y TCRR. Muerte
Lacout et al. (2020) <sup>7</sup>	38	H	Sí	IgG Kappa	PCR SARS-CoV-2 +	24,9	1,6	1,93	5,7	No	VMI. Recuperación.
Pineton de Chambrun et al. (2020) <sup>8</sup>	45	M	Sí	IgG Kappa	PCR SARS-CoV-2 +	19,1	ND	ND	ND	Sí	SC. VMI. Muerte
Matheny et al. (2021) <sup>2</sup>	68	M	Sí	GMSI	Vacuna Ad26.CO2V-5 (Janssen)	20,1	1,1	2,59	10,9	Sí	Rabdomiólisis. SC con fasciotomía. VMI y TCRR. Muerte
	46	M	Sí	IgG Kappa	Vacuna mRNA-1273 (Moderna)	21,3	2,0	1,5	7,7	Sí	Vasopresores. Recuperación
	36	H	No	No	Vacuna BNT162b2 (Pfizer)	19,9	2,3	2,4	10-9	No	Estatus epiléptico; PCR. CID. VMI. Recuperación
Robichaud et al. (2021) <sup>10</sup>	66	H	Sí	GMSI IgG Kappa	Vacuna ChAdOx1nCOV-19 (AstraZeneca)	22,4	2,8	1,33	3,8	No	Fluidoterapia. Recuperación
Choi et al. (2021) <sup>9</sup>	38	H	No	Mieloma múltiple	Vacuna Ad26.CO2V-5 (Janssen)	22,7	3,3	2,0	5,4	No	Muerte

CID: coagulación intravascular diseminada; GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto; H: hombre; Ig IV: inmunoglobulina por vía intravenosa; M: mujer; ND: no detallado; PCR SARS-CoV-2: reacción en cadena de polimerasa para *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*; VMI: ventilación mecánica invasiva; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; TCRR: terapia continua de reemplazo renal; PCR: parada cardiorrespiratoria; SC: síndrome compartimental.

ChAdOx1nCoV-19 (AstraZeneca)<sup>10</sup>, 2 con vacunas ARNm (1 Moderna y 1 Pfizer)<sup>2</sup>.

En los casos recogidos en la [tabla 1](#) existe una mortalidad del 50%, fallecieron 2 de 5 pacientes que desarrollaron SFCS tras la vacunación y 4 de 7 de los casos secundarios a infección por SARS-CoV-2.

Dentro de los casos recogidos ([tabla 1](#)), 6 pacientes habían tenido episodios de SFCS con anterioridad desencadenándose otro episodio tras la infección por SARS-CoV-2 o tras la vacunación. Sin embargo, 5 pacientes no habían tenido ningún episodio previo, con el reto diagnóstico que esto supone.

Tras un primer episodio de SFCS se debería realizar seguimiento a los pacientes para vigilar la recurrencia y profilaxis en los casos necesarios. En pacientes con episodios previos de SFCS se debería valorar la opción de administrar Ig IV como profilaxis antes de la administración de vacunas frente a la COVID-19.

El SFCS es una enfermedad poco frecuente, pero con graves implicaciones clínicas. Tanto la infección por SARS-CoV-2 como la vacunación contra la COVID-19 suponen posibles desencadenantes de este síndrome por lo que conviene tenerlo presente en el abordaje diagnóstico-terapéutico.

## Agradecimientos

Agradecemos al Servicio de Medicina Intensiva del Complejo Hospitalario de Toledo por su apoyo en la redacción de este artículo.

## Bibliografía

1. Pineton de Chambrun M, Luyt C-E, Beloncle F, Gousseff M, Mauhin W, Argaud L, et al. The clinical picture of severe systemic capillary-leak syndrome episodes requiring ICU admission. *Crit Care Med*. 2017;45:1216-23, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000002496>.
2. Matheny M, Maleque N, Channell N, Eich AR, Auld SC, Banerji A, et al. Severe exacerbations of systemic capillary leak syndrome after COVID-19 vaccination: A Case Series. *Ann Intern Med*. 2021;174:1476-8, <http://dx.doi.org/10.7326/L21-0250>.
3. Raza A, Xie Z, Chan EC, Chen W-S, Scott LM, Eisch LM, et al. A natural mouse model reveals genetic determinants of systemic capillary leak syndrome (Clarkson disease). *Commun Biol*. 2019;2:398, <http://dx.doi.org/10.1038/s42003-019-0647-4>.
4. Beber A, Dellai F, Abdel Jaber M, Peterlana D, Brunori G, Maino A. Systemic capillary leak syndrome triggered by SARS-CoV-2 infection: Case report and systematic review. *Scand J Rheumatol*. 2022;51:67-9.
5. Cheung PC, Eisch AR, Maleque N, Polly DM, Auld SC, Druey KM. Fatal exacerbations of systemic capillary leak syndrome complicating coronavirus disease. *Emerg Infect Dis*. 2021;27:2529-34, <http://dx.doi.org/10.3201/eid2710.211155>.
6. Case R, Ramaniuk A, Martin P, Simpson PJ, Harden C, Ataya A. Systemic capillary leak syndrome secondary to coronavirus disease 2019. *Chest*. 2020;158:e267-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.049>.
7. Lacout C, Rogez J, Orvain C, Nicot C, Rony L, Julien H, et al. A new diagnosis of systemic capillary leak syndrome in a patient with COVID-19. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60:e19-20, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keaa606>.
8. Pineton de Chambrun M, Cohen-Aubart F, Donker DW, Cariou PL, Luyt CE, Combes A, et al. SARS-CoV-2 Induces acute and refractory relapse of systemic capillary leak syndrome (Clarkson's disease). *Am J Med*. 2020;133:e663-4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.03.057>.
9. Choi GJ, Baek SH, Kim J, Kim JH, Kwon GY, Kim DK, et al. Fatal systemic capillary leak syndrome after SARS-CoV-2 vaccination in patient with multiple myeloma. *Emerg Infect Dis*. 2021;27:2973-5, <http://dx.doi.org/10.3201/eid2711.211723>.
10. Robichaud J, Côté C, Côté F. Systemic capillary leak syndrome after ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca) vaccination. *CMAJ*. 2021;193:E1341-4, <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.211212>.

M. Buj\*, G. Morales-Varas, A. Pedrosa-Guerrero y E. Alonso-Ciria

*Unidad de Cuidados Intensivos, Servicio de Medicina Intensiva, Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, Toledo, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [marcosbuj@gmail.com](mailto:marcosbuj@gmail.com) (M. Buj).

<https://doi.org/10.1016/j.rce.2021.11.006>

0014-2565/ © 2021 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.