

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Manejo a medio plazo de la enteropatía pierde-proteínas de causa cardíaca, en un paciente que no responde al tratamiento médico, en espera de trasplante cardíaco

Josep L. Melero*, María García-Eliz, María Yago, Andrea Nevárez, Juan Ortuño y Julio Ponce

Servei de Medicina Digestiva, Hospital Universitari La Fe, Valencia, España

Recibido el 8 de octubre de 2008; aceptado el 15 de noviembre de 2008

PALABRAS CLAVE

Enteropatía
pierde-proteínas;
Insuficiencia cardíaca
derecha;
Trasplante cardíaco;
Albúmina

KEYWORDS

Protein-losing
enteropathy;
Right heart failure;
Heart
transplantation;
Albumin infusion

Resumen

La enteropatía pierde-proteínas se caracteriza por una pérdida excesiva de proteínas plasmáticas a través de la luz intestinal, como resultado de la progresión de diversas enfermedades. En este artículo, se recoge el caso de una mujer de 17 años con hipoproteïnemia, edemas generalizados y derrames serosos, diagnosticada de enteropatía pierde-proteínas de causa cardíaca, secundaria a una insuficiencia cardíaca derecha, debida a una lesión quirúrgica previa del ventrículo derecho. Todos los tratamientos previamente descritos para este síndrome no fueron efectivos para la resolución o mejoría de esta enfermedad o sus síntomas, por lo que la paciente fue incluida en lista de espera para trasplante cardíaco. Durante los 7 meses de espera antes de la cirugía, la paciente fue tratada de forma ambulatoria, programándose visitas quincenales a nuestro servicio para la administración de perfusión de albúmina y furosemida intravenosas, lo que le proporcionó una mejor calidad de vida durante este tiempo, evitando nuevos ingresos hospitalarios.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Medium-term management of protein-losing enteropathy of cardiac origin unresponsive to medical therapy in a patient awaiting heart transplantation

Abstract

Protein-losing enteropathy is characterized by excessive leaking of serum proteins into the gastrointestinal tract, as a result of disease progression in several diseases. We report the case of a 17-year-old-woman with hypoproteinemia, generalized edema and serosal effusions diagnosed as protein-losing enteropathy due to right ventricular failure

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: melero@comv.es (J.L. Melero).

secondary to previous surgical damage. All previously described therapies were ineffective in curing or relieving the disease or its symptoms, and the patient was listed for heart transplantation. During the 7-month period on the waiting list, the patient was managed as an outpatient, with fortnightly albumin infusions and intravenous furosemide administration, which allowed her a better quality of life during that period, avoiding further admissions.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enteropatía pierde-proteínas (EPP) es una enfermedad caracterizada por una pérdida excesiva de proteínas plasmáticas en la luz intestinal, lo que provoca hipoproteinemias, edematización y, en algunos casos, derrames serosos¹. La EPP se diagnostica mediante la determinación de un aclaramiento fecal elevado de alfa-1-antitripsina (A1AT)². Esta situación clínica puede aparecer en la evolución de múltiples procesos patológicos: enfermedad inflamatoria intestinal, neoplasias gastrointestinales, enfermedad celíaca, gastropatías hipertróficas, etc.¹. Además, este síndrome también puede aparecer en el contexto de enfermedades cardíacas, como cardiopatías congénitas, pericarditis constrictiva e insuficiencia cardíaca congestiva, y como complicación a largo plazo tras la corrección quirúrgica de diversas malformaciones cardíacas (procedimiento de Fontan)³⁻⁶. Las opciones terapéuticas son muy limitadas y ofrecen resultados contradictorios. Se ha descrito una mejoría sintomática tras la adición de una dieta rica en triglicéridos de cadena media (TCM), o la aplicación de tandas cortas de esteroides o heparinas de bajo peso molecular (HBPM)⁷⁻⁹. En varios pacientes pediátricos se ha conseguido la resolución del cuadro mediante la realización de una comunicación interauricular, o mediante el trasplante cardíaco⁹⁻¹¹.

Caso clínico

Una mujer de 17 años de edad, acudió al servicio de urgencias refiriendo emisión de heces melénicas, dolor abdominal difuso y edematización progresiva en los 15 días previos. La paciente había presentado un ligero descenso de su diuresis y una ganancia ponderal de 5 kg en este período. Como antecedentes médicos relevantes, cabe mencionar que la paciente había nacido con una malformación cardíaca (canal atrioventricular común), que fue reparado quirúrgicamente a los 3 meses de vida. Sin embargo, tras la intervención mantuvo una insuficiencia mitral moderada que precisó un recambio valvular por prótesis mecánica cuando tenía 6 años. Durante esta segunda intervención se produjo una lesión del ventrículo derecho, debido a adherencias de la cirugía previa, que requirió la aplicación de un parche de teflón. Desde entonces, la paciente seguía tratamiento anticoagulante con acenocumarol.

En la exploración física se constató una palidez cutánea y un edema moderado con fovea en ambos miembros inferiores. La auscultación cardíaca reveló un intenso soplo sistólico panfocal, más notorio en el foco tricuspídeo. La exploración abdominal mostró la presencia de hepatomega-

lia indolora de 5 cm y matidez en ambos flancos. También se constató la presencia de una ingurgitación yugular y un reflejo hepatoyugular. El tacto rectal fue positivo para melenas.

La paciente había requerido varios ingresos previos durante los últimos 5 años en el servicio de pediatría a causa del mismo cuadro clínico, y se llegó al diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva grave, debido a una insuficiencia del ventrículo derecho secundaria a la lesión quirúrgica de éste.

Al ingreso, las pruebas de laboratorio mostraron una hipoproteinemias moderada de 3,9 g/dl, con hipoalbuminemia de 2,26 g/dl. En el hemograma se observó una hemoglobina de 7,8 g/dl y una clara linfopenia. El tiempo de protrombina estaba aumentado debido al tratamiento con acenocumarol. Otras determinaciones analíticas mostraron un descenso claro de todas las fracciones de proteínas plasmáticas, con valores de gammaglobulinas de 1,2 g/dl. Todos los tipos de inmunoglobulinas, excepto las IgE, se encontraban por debajo del límite inferior de la normalidad (IgA 38 mg/dl, IgM 44 mg/dl, IgG 221 mg/dl). Se calculó el aclaramiento fecal de A1AT, obteniéndose un valor de 208,57 ml/día, lo que confirmó el diagnóstico sindrómico de EPP.

Tanto la ecografía abdominal como la tomografía computarizada mostraron un hígado con estasis y dilatación de los vasos suprahepáticos y las venas porta, esplénica y mesentérica, además de un claro edema de la grasa mesentérica y abundante líquido ascítico (fig. 1). La endoscopia digestiva alta puso de manifiesto un sangrado petequiral en el duodeno. Durante un ingreso previo se realizó una capsuloendoscopia, que reveló la presencia de un sangrado petequiral difuso a lo largo de todo el intestino delgado. Las biopsias duodenales no mostraron ninguna

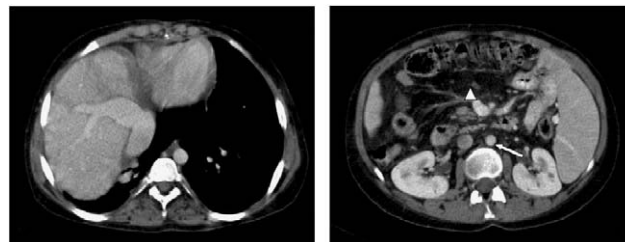


Figura 1 Tomografía computarizada abdominal que muestra la presencia de hepatosplenomegalia, con venas suprahepáticas dilatadas y un calibre aumentado de todos los vasos del territorio portal. El diámetro de la vena mesentérica (triángulo) es superior al de la arteria aorta (flecha). La grasa mesentérica está edematizada y cruzada por vasos dilatados.

anomalía parietal, salvo capilares sanguíneos y linfáticos congestivos.

La función cardíaca se valoró mediante ecocardiografía, que reveló un comportamiento obstructivo de la válvula mitral debido al pequeño tamaño de la prótesis. El ventrículo derecho se encontraba dilatado y con una depresión grave de su contractilidad, lo que ocasionaba una significativa insuficiencia tricuspídea. La presión pulmonar media era de 50 mmHg.

El manejo inicial consistió en la administración de diuréticos intravenosos y perfusión de albúmina para resolver el edema y recuperar los valores plasmáticos de albúmina. Con ello se consiguió una considerable mejoría clínica de la paciente en pocos días. Se optimizó el estado nutricional de la paciente introduciendo una dieta rica en proteínas y baja en grasas con suplementos de TCM, minerales y vitaminas liposolubles. Se administró una dosis de gammaglobulina intravenosa para prevenir la posibilidad de infecciones recurrentes, dado que la paciente se encontraba en un marcado estado de inmunosupresión (hipogammaglobulinemia más linfopenia). Se suspendió el acenocumarol y se inició tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) (el sangrado gastrointestinal era difuso, secundario a la congestión de la mucosa). Desde entonces no se apreciaron nuevos sangrados o descensos del hematocrito.

Tras 15 días, la paciente fue dada de alta con normalización de los valores de proteínas plasmáticas y en tratamiento mantenido con diuréticos, hierro, magnesio, calcio y TCM. Sin embargo, la paciente volvió a ingresar 3 semanas más tarde, con el mismo cuadro clínico y una notable disminución de los valores de proteínas séricas. La administración de diuréticos y albúmina intravenosos propiciaron de nuevo una rápida mejoría clínica, pero tanto los parámetros clínicos como los analíticos empeoraron considerablemente al pasar el tratamiento a administración por vía oral. Por ello, la paciente fue estudiada e incluida en lista de espera para trasplante cardíaco. Para mejorar su calidad de vida y reducir al máximo las necesidades de ingresos hospitalarios durante los meses de espera, se programaron de forma ambulatoria visitas quincenales a nuestra unidad, durante las cuales la paciente recibía dosis

intravenosas de furosemida (80 mg aproximadamente), perfusión de albúmina (1 g/kg) y, mensualmente, infusiones de gammaglobulina (400 mg/kg). Con este tratamiento a medio plazo, los valores de albúmina se mantuvieron por encima de 3 g/dl la mayor parte del tiempo, y la paciente no desarrolló anasarca (fig. 2). Durante los 7 meses de espera antes del trasplante cardíaco, la paciente sólo requirió un ingreso hospitalario debido a una infección respiratoria.

Finalmente, la paciente fue trasplantada. Después de la intervención, los parámetros analíticos empezaron a normalizarse y la paciente experimentó una recuperación clínica completa, con desaparición de todos los síntomas de su insuficiencia cardíaca derecha en menos de 2 meses. El aclaramiento fecal de A1AT volvió a presentar valores normales, y la ecografía mostró una desaparición del edema mesentérico y un calibre de los vasos espláncnicos dentro de la normalidad.

Discusión

El caso presentado ilustra las características clínicas de una EPP de causa cardíaca. En pacientes con insuficiencia cardíaca derecha grave, la sangre se remansa en las venas cavas y los órganos y vasos próximos. Por ello, el flujo de salida de la vena mesentérica se encuentra dificultado, lo que conlleva que la sangre se acumule en los capilares mucosos intestinales, impidiendo la absorción normal de nutrientes y el flujo linfático. Su consecuencia final son las pérdidas enterales de fluidos, nutrientes y proteínas, e incluso células sanguíneas y linfáticas. En este caso, la insuficiencia cardíaca derecha se debía a una disminución de la capacidad contráctil del ventrículo derecho, secundaria a la lesión quirúrgica previa, y al componente de estenosis mitral que ocasionaba una prótesis mitral demasiado pequeña. En este sentido, cabe considerar varios aspectos. En primer lugar, aunque la naturaleza de la EPP de esta paciente es fisiopatológicamente similar a la que se desarrolla como complicación tras la intervención de Fontan, todos los posibles tratamientos previamente descritos para esta indicación fueron inefectivos para curar o aliviar la EPP o sus síntomas. Se inició el tratamiento con HBPM basándose en estudios previos, en los que se conseguía la resolución del síndrome clínico en los pacientes con EPP y mediante el procedimiento de Fontan¹²⁻¹⁵. Sin embargo, el único beneficio que observamos fue la resolución de la hemorragia gastrointestinal, puesto que no se apreciaron nuevos episodios de melenas o de descensos del hematocrito. También se inició una dieta baja en grasas y rica en proteínas con suplementos de TCM, en un intento de reducir el flujo linfático intestinal¹⁶, pero no se observó ningún cambio clínico o analítico. En este caso no se consideraron otros fármacos propuestos, como esteroides, fármacos inmunosupresores o sildenafil^{7,17,18}. Debido a las graves lesiones cardíacas estructurales que padecía la paciente, se decidió que el trasplante cardíaco era la mejor opción terapéutica a medio plazo^{11,19}. Esta decisión fue refrendada por la espectacular y rápida recuperación que experimentó la paciente después de la intervención, con la desaparición progresiva de las alteraciones clínicas, analíticas y radiológicas.

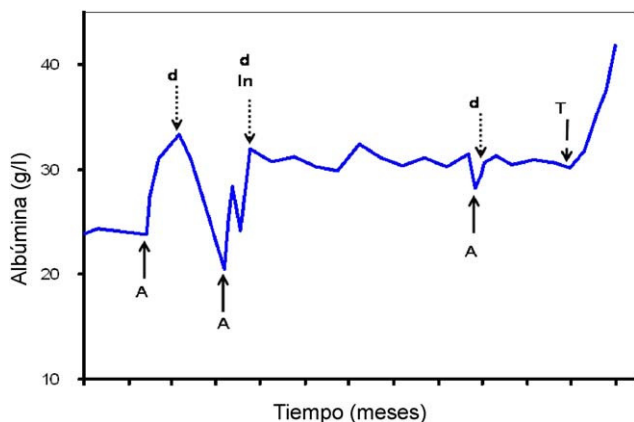


Figura 2 Valores séricos de albúmina desde el primer ingreso hasta el trasplante cardíaco. A: ingreso; d: alta; In: comienzo de las infusiones periódicas de albúmina; T: trasplante cardíaco.

El aspecto más relevante de este caso es el manejo ambulatorio de la paciente en los meses previos al trasplante, que le otorgó una mejor calidad de vida durante el período de espera. Una vez habían fracasado todos los tratamientos probados para reducir la pérdida proteica enteral, la única opción disponible era reemplazar las pérdidas. Por ello, se decidió no esperar hasta que la paciente estuviera deplecionada de proteínas y clínicamente deteriorada, sino iniciar infusiones periódicas de albúmina, programadas de forma quincenal y administradas de forma ambulatoria en el hospital de día. La infusión de albúmina proporciona un aumento de la presión oncótica intravascular, que provoca la movilización de líquido del espacio intersticial al intravascular. La vida media de la proteína es de 21 días; sin embargo, dado que las pérdidas intestinales eran tan significativas, se programaron dosis quincenales de 1 g/kg, infundidas durante 4 h. Debido a que la paciente presentaba también hipogammaglobulinemia y linfopenia, y se encontraba por ello en un estado de inmunosupresión, se le administró también una perfusión mensual de gammaglobulina intravenosa. Dada la falta de acción de los diuréticos en su preparación oral y la tendencia a la edematización, se prescribieron potentes dosis de furosemida durante dichas visitas para obtener una respuesta diurética y clínica considerable. Con este tratamiento, se consiguieron evitar nuevos ingresos hospitalarios de la paciente, excepto en una ocasión debida a una infección respiratoria, e incluso pudo acudir a clase. Se necesitan nuevos estudios y mayor experiencia clínica para concluir la eficacia de nuestro tratamiento. Mientras tanto, este caso ofrece una nueva aproximación, al parecer beneficiosa, para las EPP que no responden a otros tratamientos médicos.

Bibliografía

1. Kim KE. Protein-losing gastroenteropathy. En: Feldmann M, et al, editors. *Gastrointestinal and liver disease*. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 446–452.
2. Bernier JJ, Florent C, Desmazures C, et al. Diagnosis of protein-losing enteropathy by gastrointestinal clearance of alpha-1-antitrypsin. *Lancet*. 1978;2:763.
3. Davidson JD, Waldmann TA, Goodman DS, Gordon RS. Protein-losing gastroenteropathy in congestive heart-failure. *Lancet*. 1961;1:899.
4. Mertens L, Hagler DJ, Sauer U, et al. Protein losing enteropathy after the Fontan operation: an international multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;115:1063–73.
5. Muller C. Constrictive pericarditis without typical haemodynamic changes as a cause of oedema formation due to protein-losing enteropathy. *Eur Heart J*. 1991;12:1140–3.
6. Ohsawa M. Post-operative constrictive pericarditis complicated with lymphocytopenia and hypoglobulinemia. *Intern Med*. 2004;43:811–5.
7. Rychik J, Spray TL. Strategies to treat protein-losing enteropathy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Ann*. 2002;5:3–11.
8. Rychik J, Piccoli D, Barber G. Usefulness of corticosteroid therapy for protein-losing enteropathy after the Fontan procedure. *Am J Cardiol*. 1991;68:819–21.
9. Donnelly JP, Rosenthal A, Castle VP, Holmes RD. Reversal of protein-losing enteropathy with heparin therapy in three patients with univentricular hearts and Fontan palliation. *J Pediatr*. 1997;130:474–8.
10. Warnes CA, Feldt RH, Hagler DJ. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: Successful treatment by percutaneous fenestration of the atrial septum. *Mayo Clin Proc*. 1996;71:378.
11. Brancaccio G, Carotti A, D'Argenio P, Michielon G, Parisi F. Protein-losing enteropathy after Fontan surgery: resolution after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22:484–6.
12. Ostrow AM, Freeze H, Rychik J. Protein losing enteropathy after Fontan operation: investigation into possible pathophysiologic mechanisms. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:695–701.
13. Bhagirath K, Tam J. Resolution of protein-losing enteropathy with low-molecular weight heparin in an adult patient with Fontan palliation. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:2110–2.
14. Facchini M, Guldenschuh I, Turina J, Jenni R, Schalcher C, Jost CH. Resolution of protein-losing enteropathy with standard high molecular heparin and urokinase after Fontan repair in a patient with tricuspid atresia. *J Cardiovasc Surg*. 2000;41:567–70.
15. Tsuzuki T, Okada H, Takenaka R, et al. Reversal of proteinlosing enteropathy with heparin therapy in an adult patient with congenital heart disease. *Digestion*. 2006;74:206–7.
16. Tift WL, Lloyd JK. Intestinal lymphangiectasia: long-term results with MCT diet. *Arch Dis Child*. 1975;50:269.
17. Uzun O, Kwang J, Bhole V, Stumper O. Resolution of protein-losing enteropathy and normalization of mesenteric Doppler flow with sildenafil after Fontan. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:39–40.
18. Sunagawa T, Kinjo F, Gakiya I, et al. Successful long-term treatment with cyclosporin A in protein losing gastroenteropathy. *Intern Med*. 2004;43:397.
19. Korczyk D, Clark P, Crawford G, Maddicks-Law J, Javorsky G, Meyer D. Resolution of protein-losing enteropathy after successful heart transplantation in an adult patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26:963–4.