

SÍNDROME DE HEMORRAGIA ALVEOLAR Y OTRAS MANIFESTACIONES PULMONARES DE LAS ENFERMEDADES RENALES

Itziar Fernández Ormaechea, Marcel José Rodríguez Guzmán

RESUMEN

El pulmón y el riñón son órganos íntimamente relacionados que fisiológicamente colaboran en diversos procesos como el mantenimiento de la homeostasis interna, a través del equilibrio ácido-base, o en el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Ambos pueden verse afectados por procesos sistémicos que involucran a los dos órganos concomitantemente, como ocurre en los síndromes renopulmonares, un conjunto de enfermedades que se presentan habitualmente con hemorragia alveolar y glomerulonefritis. En otras ocasiones las alteraciones pulmonares pueden ser consecuencia de la enfermedad renal, ya sea en el contexto de una afectación renal aguda o, con más frecuencia, en enfermedades renales evolucionadas en situación de insuficiencia renal crónica o terminal. Por último, la afectación pulmonar puede ser consecuencia del propio tratamiento instaurado para la enfermedad renal, la diálisis.

SÍNDROME DE HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA

Consideraciones generales

El síndrome de hemorragia alveolar (SHA) es un síndrome clínico-patológico que se caracteriza por la presencia de sangre en los espacios alveolares que proviene de los capilares alveolares debido a la existencia de un daño en la circulación alveolar. Clínicamente se caracteriza por la presencia de hemoptisis, infiltrados pulmonares difusos, anemia e insuficiencia respiratoria hipoxémica, que puede llegar a ser grave.

Una gran variedad de patologías pueden asociarse al SHA (Tabla 1). Dentro de estas

encontramos los síndromes renopulmonares que son un grupo heterogéneo de entidades, poco común y potencialmente mortales, que se caracterizan por presentar hemorragia alveolar difusa asociada a glomerulonefritis. La mayoría de estos síndromes se debe a enfermedades autoinmunes, dentro de las cuales destacan las vasculitis asociadas a los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) (que engloban a la enfermedad de Wegener, la poliangeítis microscópica y el síndrome de Churg-Strauss), la enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular, y las conectivopatías (lupus sistémico eritematoso, artritis reumatoide, polimiositis, etc.).

Se han descrito tres patrones histológicos asociados a esta entidad⁽¹⁾: capilaritis alveolar, hemorragia pulmonar blanda y daño alveolar difuso.

La capilaritis alveolar está caracterizada por un infiltrado neutrofílico del intersticio alveolar que produce una rotura de los capilares y de la membrana alveolocapilar con la consiguiente acumulación de glóbulos rojos en los espacios alveolares. Es el patrón descrito más común⁽¹⁾.

El daño alveolar difuso es el sustrato histológico del síndrome de distrés respiratorio agudo. Está caracterizado por edema intersticial, acompañado de congestión de los capilares alveolares con la formación de microtrombos y de membranas hialinas en el espacio alveolar.

En la hemorragia pulmonar blanda únicamente existe sangrado alveolar, sin apreciarse daño alveolar ni infiltrados inflamatorios.

TABLA 1. Causas de síndrome de hemorragia alveolar difusa según patrones histológicos

Capilaritis	Hemorragia blanda	Daño alveolar difuso
Vasculitis sistémicas	Enfermedades del tejido conectivo	Infecciones
Síndrome de Behçet's	Síndrome de Goodpasture	Cualquier infección que produzca
Croglbulinemia	Lupus eritematoso sistémico	SDRA
Púrpura de Henoch-Scholein		Infecciones oportunistas en
Nefropatía IgA	Fármacos	pacientes inmunodeprimidos
Glomerulonefritis pauciinmune	Anticoagulantes	Infecciones virales
Vasculitis asociadas a ANCA	Antagonistas de los receptores IIA/IIIB	
		Enfermedades del tejido conectivo
Enfermedades del tejido conectivo	Otros	Lupus eritematoso sistémico
Enfermedad mixta del tejido conectivo	Hemosiderosis pulmonar idiopática	Polimiositis
Síndrome de Goodpasture	Leptospirosis	
Síndrome del anticuerpo antifosfolípido primario	Estenosis mitral	Fármacos/Drogas
Artritis reumatoide	Enfermedad pulmonar venooclusiva	Amiodarona
Lupus eritematoso sistémico		Drogas citotóxicas
Esclerodermia		Nitrofurantoina
		Penicilamina
Fármacos		Propiltiuracilo
Difenilhidantoina		Sirolimus
Propiltiuracilo		Cocaína
Toxicidad por ácido retinoico		
Poliangeítis microscópica		Otros
Capilaritis pulmonar aislada		SDRA de cualquier otra causa
		Hemangiomas capilar pulmonar
Otros		Infarto pulmonar
Trasplante autólogo de células hematopoyéticas		Anhídrido trimetílico
Hemosiderosis pulmonar idiopática		Esclerosis tuberosa
Endocarditis infecciosa		
Capilaritis pulmonar aislada		
Leptospirosis		
Rechazo de trasplante pulmonar		

En la tabla 1 se muestran las entidades o agentes causales de SHA según su patrón histológico⁽¹⁾.

En el diagnóstico del SHA es muy importante una historia clínica y una exploración física cuidadosas (valorar la existencia de exposición a tóxicos, drogas, enfermedades previas, valorar la existencia de signos o síntomas de enfermedades subyacentes, etc). La presentación clínica destaca por la presencia de tos, hemoptisis (aunque puede estar ausente hasta en el 33 % de los casos), fiebre de bajo grado, disnea y dolor torácico. En algunas oca-

siones se puede presentar con distrés respiratorio severo requiriendo ventilación mecánica. La radiografía de tórax no es específica y puede presentar infiltrados alveolares parchados, focales o difusos, uni- o bilaterales. La alteración analítica más común es la anemia y la velocidad de sedimentación suele estar elevada (sobre todo en casos en los que la hemorragia alveolar está causada por una enfermedad sistémica). Los estudios serológicos para enfermedades del tejido conectivo y vasculitis (ANA, FR, ANCA, etc.) pueden ser útiles para el diagnóstico. En los síndromes

renopulmonares existe elevación de las cifras de creatinina y alteraciones en el análisis de orina. Desde el punto de vista de función pulmonar existe hipoxemia en rango variable y clásicamente se ha descrito un aumento de la capacidad de difusión de monóxido de carbono, sin embargo, en muchos pacientes no es posible llevar a cabo esta prueba por la severidad de la afectación.

El diagnóstico de hemorragia alveolar se establece con el lavado broncoalveolar del segmento pulmonar más afecto. La hemorragia se confirma cuando las alícuotas del lavado son progresivamente más hemorrágicas. También es característica la presencia de hemosiderófagos en el lavado broncoalveolar. Se deben enviar siempre muestras para microbiología incluyendo bacterias atípicas, virus y hongos para excluir infecciones.

En ocasiones es necesario recurrir a una biopsia pulmonar abierta cuando las distintas pruebas complementarias no sirven para aclarar el diagnóstico. La biopsia transbronquial a menudo es insuficiente. Si se sospecha un síndrome renopulmonar, la biopsia renal parece ser la opción ideal debido a que es más rentable y presenta menores complicaciones⁽²⁾.

A continuación se describen brevemente algunas de las entidades más representativas del grupo de síndromes renopulmonares. La hemorragia alveolar relacionada con enfermedades del tejido conectivo se tratará en el correspondiente capítulo.

Enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular (enfermedad de Goodpasture)

A pesar de ser la entidad menos frecuente, es el prototipo clínico del síndrome renopulmonar. Está producida, como su nombre indica, por el depósito de anticuerpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG). Estos anticuerpos tienen como diana el dominio NC1 de la cadena alfa-3 del colágeno tipo IV⁽³⁾.

Descrita por Goodpasture durante una epidemia de *Influenza* en 1919, el epónimo fue acuñado por Stanton y Tange en 1958. En la



FIGURA 1. Hemorragia alveolar difusa en paciente diagnosticado de síndrome de Goodpasture.

década de los sesenta se descubrieron los anti-MBG, lo que ayudó a entender la patogénesis de esta enfermedad.

Es una enfermedad rara (con una incidencia de menos de 0,5-1 caso por millón de habitantes) y de hombres jóvenes (alrededor de 30 años, con una tasa hombre: mujer de 2-9:1).

La expresión clínica se limita a los pulmones y los riñones. La implicación pulmonar está presente en el 70% de los casos, en forma de hemorragia alveolar difusa, sin arteritis, aunque puede existir capilaritis focal. Las manifestaciones clínicas incluyen tos, disnea, hemoptisis y en algunos casos fiebre. En la radiografía de tórax los infiltrados pulmonares difusos son la alteración más frecuente (Fig. 1). Se han descrito algunos casos en los que la enfermedad pulmonar predomina sobre la afectación renal⁽⁴⁾ pero en general, esto es excepcional. Muchos de estos pacientes tienen además daño pulmonar secundario a otras causas (tabaco, cocaína, infecciones, etc.), dato que podría estar implicado en la patogenia de la enfermedad, ya que no todos los pacientes con enfermedad por anti-MBG desarrollan lesiones pulmonares.

El depósito glomerular da lugar a la producción de una glomerulonefritis rápidamente progresiva. La glomerulonefritis aguda debida a anti-MBG es rara, representando el 1-2% de todos los casos de glomerulonefritis. La presentación de la enfermedad renal es idéntica

a otras formas de glomerulonefritis rápidamente progresiva, con síndrome nefrítico y fallo renal agudo.

Para el diagnóstico es de gran ayuda la presencia de anti-MBG circulantes en plasma (más del 90 % de los pacientes los presenta). En algunos casos aislados puede haber también positividad para ANCA. En pacientes con anti-MBG negativos, la biopsia renal o pulmonar con inmunofluorescencia revela un depósito lineal típico de anticuerpos IgG en la membrana basal alveolar o glomerular, lo que confirma el diagnóstico.

El tratamiento debe ser instaurado precozmente e incluye corticosteroides, inmunosupresores y plasmaféresis.

A diferencia de las vasculitis, esta entidad habitualmente no se acompaña de malestar general, pérdida de peso ni de artralgias, por lo que si están presentes debe hacernos pensar en otras posibilidades diagnósticas.

Vasculitis asociadas a los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) (enfermedad de Wegener, poliangeítis microscópica y síndrome de Churg-Strauss)

Son síndromes que tienen una inmunofluorescencia con ausencia o muy escasos depósitos inmunológicos en los capilares, de ahí el término pauciinmune, con ANCA positivos⁽⁵⁾. De ellos, la poliangeítis microscópica, que se trata en este capítulo, cursa característicamente con hemorragia pulmonar además de estar asociada casi siempre a una glomerulonefritis necrotizante segmentaria, mientras que las otras vasculitis dan con mayor frecuencia otras manifestaciones de pulmón y vía aérea, y se describen en el capítulo de vasculitis pulmonares.

Poliangeítis microscópica

Es una vasculitis sistémica necrosante pauciinmune, que afecta a la microvasculatura (arteriolas, capilares y vénulas). Inicialmente se consideraba un tipo de poliarteritis nodosa; sin embargo, después del consenso de Chapel Hill⁽⁶⁾, fue identificada como una entidad diferente. Actualmente forma parte del espec-

tro de las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. Se diferencia por presentar un patrón ANCA perinuclear (p-ANCA) con inmunofluorescencia indirecta, dirigidos frente a la mieloperoxidasa de los neutrófilos (MPO-ANCA).

Afecta con más frecuencia a individuos en torno a los 50 años, aunque ha sido descrita en todos los rangos de edad.

Es característico un cuadro prodrómico con pérdida de peso, mialgias y artralgias que puede preceder al diagnóstico hasta en 2 años.

Desde el punto de vista respiratorio la lesión pulmonar más común es la capilaritis con hemorragia alveolar, con o sin arteritis necrosante. Más de una tercera parte de los pacientes pueden presentar como síntoma inicial del cuadro una hemorragia alveolar difusa, manifestación pulmonar más característica, con una mortalidad de alrededor del 25 %⁽⁷⁾. La vía aérea superior está casi siempre respetada. En la radiografía destacan opacidades parcheadas, nodulares e irregulares.

Clínicamente, el riñón se encuentra involucrado en un 90 % de los casos descritos, como una glomerulonefritis focal y segmentaria, necrotizante pauciinmune. El curso es más prolongado que el de la enfermedad de Wegener.

Al igual que en la Enfermedad de Wegener se pueden ver afectados otros órganos (piel, sistema nervioso, aparato digestivo, etc.).

El tratamiento incluye la combinación de corticosteroides e inmunosupresores. En la hemorragia alveolar se utiliza la plasmaféresis para disminuir la concentración de los p-ANCA ya que se ha demostrado su papel patogénico. En los casos de hemorragia alveolar severa con fallo respiratorio grave debe utilizarse factor VIIa recombinante.

OTRAS MANIFESTACIONES PULMONARES DE LAS ENFERMEDADES RENALES

Insuficiencia renal aguda

La insuficiencia renal aguda (IRA) es una complicación frecuente en pacientes graves

ingresados en una unidad de cuidados intensivos. En un estudio multicéntrico se objetivó que hasta el 6% de los pacientes ingresados en cuidados intensivos tenían una IRA grave con necesidad de diálisis⁽⁶⁾. Esta afectación renal en pacientes con insuficiencia respiratoria que precisan ventilación mecánica, puede tener implicaciones terapéuticas, pudiendo ocasionar modificaciones de los parámetros ventilatorios⁽⁹⁾ (Tabla 2).

Se trata de pacientes en los que existe edema intersticial y alveolar, llegando en ocasiones a presentar derrame pleural, todo ello consecuencia de una sobrecarga de volumen, unido a una hipoalbuminemia con la consiguiente disminución de la presión oncótica del plasma. En esta situación se produce una alteración ventilatoria restrictiva y una alteración del intercambio gaseoso, que pueden llevar a la aparición de una insuficiencia respiratoria aguda, o al empeoramiento de la ya existente.

El edema también está presente en la mucosa de la vía aérea, pudiendo dar lugar a una reducción del diámetro efectivo de la misma y predisponiendo al atrapamiento aéreo y al desarrollo de auto-PEEP.

Además, la acidosis metabólica secundaria a la IRA provoca un aumento de la demanda respiratoria para tratar de conseguir una alcalosis metabólica compensadora para el mantenimiento de un adecuado pH. Esto puede ocasionar una desestabilización del paciente respiratoriamente inestable o con poca reserva respiratoria.

Todas estas alteraciones pulmonares provocan modificaciones en el manejo de la ventilación mecánica de estos pacientes. Por un lado suelen ser necesarias presiones más elevadas que en otros pacientes para mantener el mismo nivel de ventilación, debido a la existencia de edema pulmonar que disminuye la distensibilidad. Y por otro lado, en presencia de acidosis metabólica, la utilización de estrategias de protección pulmonar como la ventilación a volumen corriente bajo (en el daño pulmonar agudo o el síndrome de distrés respiratorio del adulto), puede empeorar la aci-

TABLA 2. Alteraciones respiratorias y sus causas en la insuficiencia renal aguda

Disminución de la distensibilidad:

- Causas intrapulmonares:
 - Edema pulmonar
 - Edema de la vía aérea
- Causas extrapulmonares:
 - Derrame pleural
 - Derrame pericárdico
 - Edema de la pared torácica

Aumento de la resistencia de la vía aérea:

- Edema de la vía aérea
- Disminución de los volúmenes pulmonares

Acidosis metabólica:

- Disminución de la excreción de ácidos y productos metabólicos

demia debido a la hipercapnia permisiva. En los pacientes en los que es necesaria este tipo de ventilación se pueden utilizar soluciones de diálisis con alta concentración de bicarbonato para la compensación de la hipercapnia.

El destete en estos pacientes también es más complicado y con un mayor riesgo de fracaso, sobre todo en pacientes con trastornos respiratorios obstructivos graves o SDRA, porque en presencia de acidosis metabólica los requerimientos de ventilación-minuto pueden ser mayores que en un paciente sin insuficiencia renal. En estos casos se aconseja diferir el destete hasta que exista una mejoría del problema renal o respiratorio.

En pacientes con IRA la mortalidad está en torno a un 8%. Cuando se complica con un fallo respiratorio, circulatorio o hepático su mortalidad aumenta a un 70%. La neumonía y el síndrome de distrés respiratorio del adulto son las principales causas de muerte en estos pacientes.

Insuficiencia renal crónica

Infecciones

Las infecciones respiratorias son una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en

pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), sobre todo en los que están en diálisis y en pacientes con síndrome nefrótico, en los que existe mayor grado de inmunodepresión.

Algunas posibles causas del aumento del riesgo de infección respiratoria son las alteraciones de la función pulmonar, la depresión de la inmunidad celular y humoral y un mal funcionamiento de la función fagocítica celular, con mayor riesgo en pacientes que tienen una enfermedad pulmonar previa.

Las infecciones son la segunda causa de muerte en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT), en primer lugar debido a bacteriemia/sepsis, siendo la segunda causa la infección pulmonar⁽¹⁰⁾. Comparando con la población general sin insuficiencia renal, los pacientes con IRC o ERT tienen un mayor riesgo de contraer infecciones bacterianas, sobre todo del tracto urinario, neumonía y sepsis⁽¹¹⁾. El riesgo de neumonía es 3 veces mayor en pacientes con IRC, y 5 veces mayor en pacientes con ERT que en la población general, y en los pacientes en diálisis la mortalidad por infección respiratoria es aproximadamente 10 veces mayor que en la población general a pesar de la estratificación por edad⁽¹²⁾.

En un estudio con 433 pacientes en diálisis seguidos durante 9 años, la infección bacteriana más frecuente fue el absceso vascular (20%), seguido de las neumonías (13%). Un dato interesante de este estudio es que los agentes patógenos aislados en la neumonía extrahospitalaria y la nosocomial en estos pacientes fueron similares, dato a tener en cuenta a la hora de pautar el tratamiento antibiótico⁽¹³⁾.

Entre las infecciones respiratorias, el empiema pleural es una causa frecuente de mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica. En un estudio en pacientes con IRC estadio IV (prediálisis) y en pacientes con ERT en diálisis, se objetivó que la mayor parte de los empiemas eran secundarios a neumonía y que existen claras diferencias en los patógenos aislados en estos pacientes con respecto a los de los empiemas de la población general. Los

organismos gram negativos aerobios fueron los patógenos predominantes en pacientes con IRC grado IV (67%) y los organismos aeróbicos gram positivos en pacientes con ERT en diálisis (54%, siendo un 67% de éstos *Staphylococcus aureus*), explicándose esta diferencia entre ambos grupos probablemente por el catéter de diálisis o la propia diálisis⁽¹⁴⁾.

El diagnóstico de infección respiratoria se realiza igual que en pacientes sin insuficiencia renal, aunque a veces es necesario un mayor grado de sospecha porque muchos de estos pacientes son diabéticos o tienen cierto grado de inmunodeficiencia. En cuanto a los antibióticos es necesario prestar atención a las dosis para ajustarlas a la función renal.

Mención aparte merece la tuberculosis. Los pacientes en diálisis parecen tener mayor riesgo de desarrollar tuberculosis. En un estudio de 110 pacientes en hemodiálisis a los que se siguió durante 12 años, se encontró una incidencia del 24%, presentando la mayoría de los pacientes afectación pulmonar (70%)⁽¹⁵⁾. Según algunos estudios, el riesgo de padecer tuberculosis se multiplica entre 7 y 52 veces en pacientes con IRC y en diálisis en comparación con la población general⁽¹⁶⁾. Existe una mayor susceptibilidad a la tuberculosis durante los 6 primeros meses después del inicio de la hemodiálisis.

La clínica muchas veces es inespecífica por lo que es importante un alto grado de sospecha, y existe afectación extrapulmonar con mayor frecuencia (linfadenitis, peritonitis – sobre todo en pacientes sometidos a diálisis peritoneal).

El tratamiento para pacientes en diálisis es el mismo que para pacientes sin diálisis, con ajustes de dosis.

En pacientes en tratamiento con diálisis se recomienda quimioprofilaxis para tuberculosis cuando la prueba de Mantoux sea positiva y tengan lesiones cicatriciales en la radiografía sugestivas de una tuberculosis antigua. Hasta un 30 - 40% de los pacientes en hemodiálisis presentan anergia, por lo que el interferón gamma puede ser útil en el diagnóstico.

No se tratarán en este apartado las infecciones en pacientes con trasplante renal, en quienes el estudio de las infecciones respiratorias merecería un capítulo aparte.

Edema agudo de pulmón

La alteración pulmonar más frecuente en pacientes con insuficiencia renal, tanto aguda como crónica, es el edema agudo de pulmón.

Los factores que favorecen el edema de pulmón en la insuficiencia renal son la sobrecarga de volumen, la hipoproteïnemia con disminución de la presión oncótica del plasma y la función deprimida del miocardio producida por la uremia.

En algunos casos existe una permeabilidad capilar anormal, secundaria a una inflamación pulmonar (neumonitis) como consecuencia del acúmulo de productos nitrogenados. En estos pacientes se puede encontrar que el líquido del edema pulmonar presenta un alto contenido en proteínas, con presiones diastólicas en la arteria pulmonar normales y sin que exista hipervolemia ni otros datos de insuficiencia cardíaca. Es lo que se conoce como pulmón urémico. Este edema exudativo normalmente es completamente reabsorbido pero en casos crónicos persistentes se puede organizar y dar lugar a cambios fibróticos en el intersticio y al depósito de hemoderivados en los alveolos.

No existen hallazgos radiológicos específicos del edema pulmonar en la uremia. La presentación clínica de este edema de pulmón urémico tampoco es específica. En estadios iniciales puede encontrarse una disminución de la difusión para el monóxido de carbono, si bien en ERT la difusión siempre está disminuida.

Dado que en pacientes con insuficiencia renal es frecuente el fallo del ventrículo izquierdo u otras enfermedades cardíacas, la diferenciación de ambos tipos de edema de pulmón no siempre es fácil.

Derrame pleural

Los derrames pleurales son frecuentes en pacientes con enfermedades renales, y pue-

den tratarse tanto de exudados como de trasudados.

Trasudado

Los trasudados son frecuentes en pacientes con enfermedades renales terminales como consecuencia de la hipervolemia y de la insuficiencia cardíaca. También son frecuentes en el síndrome nefrótico, donde normalmente son bilaterales y subpulmonares, y son debidos a la hipoalbuminemia. En este caso se debe sospechar la posibilidad de una embolia pulmonar, sobre todo si el derrame es unilateral, ya que el tromboembolismo pulmonar está asociado con frecuencia a este síndrome (30%).

Si se trata de un derrame grande, de repetición y que produce síntomas, está indicada la pleurodesis. Como tratamiento no están indicadas las toracocentesis de repetición ya que pueden producir una depleción de proteínas.

Existen casos descritos en la literatura de hidrotórax masivos agudos en pacientes sometidos a diálisis peritoneal (ocurre en menos del 2% de los pacientes)⁽¹⁷⁾. Es más frecuente en el hemitórax derecho y se suele desarrollar entre 15 días y 1 año después de iniciar la diálisis peritoneal. El líquido es bioquímicamente similar al líquido de diálisis. La patogénesis no está completamente aclarada, podría deberse a una transferencia del líquido de diálisis hasta el espacio pleural a través de los linfáticos frénicos o bien deberse a defectos anatómicos en el diafragma tendinoso. El tratamiento incluye la suspensión de la diálisis, aunque el catéter debe mantenerse ya que ayuda al drenaje del líquido. También puede ser necesaria la realización de una toracocentesis evacuadora si los síntomas son severos. La pleurodesis y la corrección quirúrgica pueden llegar a ser una opción en caso graves.

El urinotórax o colección de orina en el espacio pleural es una rara complicación de la uropatía obstructiva. El líquido de un urinotórax generalmente es un trasudado, aunque a veces el nivel de lactato deshidrogenasa puede estar elevado, causando una clasificación erró-

nea como exudado. El olor amoniacal del trasudado y el cociente creatinina pleura/suero > 1 (normalmente es 1, pero en el urinotórax puede llegar a ser hasta 10) contribuyen al diagnóstico⁽¹⁸⁾.

Exudado

Los derrames pleurales tipo exudado suelen ser secundarios una inflamación pleural secundaria a la uremia (pleuritis urémica). Se trata de un exudado de predominio linfocitario y la biopsia pleural es compatible con pleuritis fibrinosa. Estos derrames suelen ser grandes, bilaterales en un 20% y con apariencia serohemática o francamente hemorrágica, y se pueden asociar a dolor pleurítico y roce pleural. La patogénesis no está clara, probablemente esté relacionada con el efecto de toxinas metabólicas retenidas. Con frecuencia se resuelve espontáneamente en semanas, pero en hasta un 25% de los casos puede persistir, progresar o recurrir. En casos de derrames recurrentes o sintomáticos la pleurodesis puede llegar a ser necesaria. Pueden complicarse con un empiema o evolucionar a un fibrotórax, llegando a precisar decorticación. Aproximadamente del 20 al 40% de los pacientes que mueren de una insuficiencia renal crónica presentan pleuritis fibrinosa en la autopsia.

Calcificaciones pulmonares

La causa más frecuente de calcificación metastásica pulmonar (depósito de sales de calcio en el tejido sano pulmonar) es con diferencia la hemodiálisis en pacientes con IRC. El grado de calcificación macroscópica no se correlaciona necesariamente con la sintomatología, habiendo pacientes asintomáticos con calcificaciones extensas, mientras otros con radiografía normal o alteraciones más sutiles pueden presentar mayor afectación clínica. El curso clínico en la mayoría de los pacientes es benigno, pero existen casos con mala evolución.

Los factores que predisponen a la calcificación metastásica en pacientes con IRC sometidos a hemodiálisis son: la acidosis, que

aumenta la resorción de calcio y fosfato del hueso, el hiperparatiroidismo secundario (y posteriormente terciario) que provoca también un aumento de la liberación de calcio y fósforo del hueso, la alcalosis intermitente que se produce en pacientes sometidos a hemodiálisis con bicarbonato que predispone a la precipitación de las sales de calcio y la disminución del filtrado glomerular de fosfato predispone a una elevación del producto calcio-fosfato en sangre⁽¹⁹⁾.

Las calcificaciones pulmonares se localizan con más frecuencia en los lóbulos superiores. Las sales de calcio precipitan en ambientes alcalinos, y se especula que en los lóbulos superiores podría existir un pH ligeramente más elevado que en los lóbulos inferiores debido a una mayor relación ventilación-perfusión en los vértices con respecto a las bases, lo que favorecería la precipitación en esta zona.

La radiografía de tórax es poco sensible para el diagnóstico de calcificaciones parenquimatosas difusas, pudiendo ser normal, o en otros casos confundirse con otros procesos, por lo que son necesarias otras técnicas diagnósticas. La tomografía computerizada de alta resolución (TCAR) es más efectiva para detectar calcificaciones⁽²⁰⁾. Existen varios patrones pulmonares de calcificación parenquimatosa no excluyentes entre sí en la TC: a) múltiples nódulos de distribución difusa, b) áreas de opacificación en vidrio deslustrado difusas o parcheadas y c) áreas relativamente densas de consolidación que pueden simular una neumonía. También puede existir un patrón de calcificación nodular en anillo. Además se puede observar calcificación de las paredes traquebronquiales y de las paredes de los vasos torácicos.

En estadios iniciales, las pruebas de función pulmonar son normales pero a medida que las calcificaciones pulmonares son más extensas dan lugar a una insuficiencia ventilatoria restrictiva, descenso de la capacidad de difusión de CO e hipoxemia; más raramente pueden producir insuficiencia respiratoria progresiva y la muerte.

Síndrome de apnea del sueño

El síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) es extremadamente común en pacientes con IRC. Su prevalencia es unas 10 veces mayor en pacientes con ERT que en la población general⁽²¹⁾, y otros estudios han encontrado que más del 70% de los pacientes en diálisis tienen SAHS⁽²²⁾. Pero no sólo existe un aumento de la prevalencia de SAHS en enfermedades renales terminales; hay estudios que muestran que también existe un mayor riesgo de SAHS en pacientes con enfermedades renales en fase inicial en comparación con la población general⁽²³⁾.

Otros trastornos del sueño como el insomnio o el síndrome de movimientos periódicos de las piernas también son frecuentes⁽²²⁾.

Se han propuesto varias explicaciones para esta asociación entre IRC y SAHS. Una es la elevación de toxinas urémicas, de hecho se ha visto que la hemodiálisis diaria nocturna puede mejorar los trastornos de sueño en comparación con la diálisis convencional⁽²⁴⁾, ya que es una técnica que permite una mejor eliminación de dichas toxinas. Otra teoría sería el inadecuado control central de la respiración por alteración de la quimiosensibilidad.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en pacientes en hemodiálisis y el SAHS se asocia a un aumento de morbilidad cardiovascular, por lo que el SAHS podría contribuir a aumentar la mortalidad en estos pacientes. Además, se ha postulado que el SAHS podría contribuir a la progresión de la propia insuficiencia renal.

Como en los pacientes sin problemas renales asociados, el tratamiento con CPAP es efectivo. También se ha postulado que el trasplante renal puede mejorar los trastornos respiratorios del sueño⁽²⁵⁾.

Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar es una complicación frecuente en pacientes sometidos a hemodiálisis pero escasamente diagnosticada, y se asocia con un aumento de la morbi-

lidad y una reducción de la supervivencia. La incidencia de hipertensión pulmonar entre pacientes con ERT en tratamiento con hemodiálisis mediante fístula arteriovenosa es alta, casi del 40%⁽²⁶⁾. Se ha visto que la fístula arteriovenosa está implicada en la patogénesis de la hipertensión pulmonar, ya que en estos pacientes su circulación pulmonar no es capaz de compensar el aumento del gasto cardíaco producido por la fístula. De hecho, se ha objetivado que presentan un aumento de los niveles plasmáticos de endotelina y una disminución de la producción de NO, y esta disfunción endotelial podría reducir la capacidad de compensación de su circulación pulmonar⁽²⁷⁾. El cierre temporal de la fístula y el trasplante renal se ha demostrado que disminuyen significativamente las cifras de hipertensión pulmonar.

Otras causas propuestas para el desarrollo de hipertensión pulmonar en pacientes con IRC son la exposición continua a agresiones a la que se ve sometido el pulmón (la presencia de hipertensión pulmonar está relacionada con el tiempo de hemodiálisis⁽²⁸⁾), las alteraciones metabólicas y hormonales que pueden conducir a vasoconstricción pulmonar arterial y las calcificaciones pulmonares.

Tromboembolismo pulmonar

En el síndrome nefrótico existe un estado de hipercoagulabilidad que aumenta el riesgo de que se produzcan fenómenos tromboembólicos. La trombosis de la vena renal es una complicación frecuente, sobre todo en aquellos con nefropatía membranosa. Puede ser uni- o bilateral y llegar a extenderse hasta la vena cava. En esta situación puede existir embolismo pulmonar hasta en un tercio de los pacientes. En estos pacientes también está incrementada la incidencia de trombosis venosa profunda distinta de las venas renales⁽³⁹⁾. La mortalidad en pacientes con síndrome nefrótico con complicaciones tromboembólicas está aumentada, siendo el tromboembolismo pulmonar la principal causa de muerte.

También existe un aumento del riesgo de trombosis pulmonar cuando se producen trombosis de las fístulas de hemodiálisis. Es una complicación relativamente frecuente y que requiere tratamiento con trombólisis o trombectomía⁽⁵⁰⁾.

EFFECTOS DE LA DIÁLISIS EN LA FUNCIÓN PULMONAR

Hipoxemia inducida por la diálisis

Durante la diálisis se produce una hipoxemia de intensidad variable en la mayor parte de los pacientes. Se han propuesto múltiples mecanismos para explicarlo, pero las causas más importantes y mejor documentadas son la hipoventilación alveolar secundaria al descenso de CO_2 que se produce durante la diálisis, con acetato debido a la difusión del CO_2 en el líquido de diálisis, y una alteración de la ventilación-perfusión como resultado de la activación del complemento, que ocasiona una activación de leucocitos y una quimiotaxis intrapulmonar, con la liberación de mediadores inflamatorios y radicales de oxígeno. Estos mediadores producen una inflamación local, hipertensión pulmonar y cierto grado de hipoxemia⁽⁵¹⁾.

Durante la diálisis la mayor parte de los pacientes sufren una reducción de la PaO_2 que puede llegar a ser de hasta un 25%, hipoxemia que puede llegar a ser importante en pacientes con patología cardiopulmonar previa. Este descenso comienza a los pocos minutos del inicio de la diálisis, alcanza una meseta a los 30 - 60 minutos y se mantiene durante todo el procedimiento. La severidad de la hipoxemia varía de acuerdo con el tipo de membrana de diálisis utilizada (mayor hipoxemia con membranas bioincompatibles) y la composición química del líquido de diálisis. Con la solución de acetato se produce un mayor descenso de PaCO_2 , con una mayor hipoventilación, siendo mínima con el tampón de bicarbonato. Por tanto, la elección del tipo de membrana y de fluido de diálisis debería tenerse en cuenta en pacientes con patología

cardiopulmonar previa, en los que serían preferibles los filtros de celulosa o poliacrilonitrilo y la solución de diálisis con bicarbonato⁽⁵²⁾. También podría ser necesario oxígeno suplementario en algunos pacientes durante la hemodiálisis.

Alteraciones del patrón respiratorio

Durante la diálisis con solución de acetato se han visto importantes variaciones en el volumen corriente de respiración a respiración, y también respiración periódica y apneas que a veces pueden ser superiores a 10 segundos. Estas alteraciones se producen por la combinación de la pérdida de CO_2 hacia el líquido de diálisis y la hipoxemia moderada.

Otras alteraciones en la función pulmonar

Otros cambios que también se han observado en la función pulmonar son una leve disminución en los volúmenes espirométricos y sobre todo una disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono. Además, la activación periódica del complemento mediante la diálisis con membranas bioincompatibles parece tener consecuencias a largo plazo, con la activación de mecanismos inflamatorios que pueden dar lugar al desarrollo de una fibrosis pulmonar.

Diálisis peritoneal

En la diálisis peritoneal se introducen en torno a 2-3 litros de líquido de diálisis en la cavidad peritoneal, lo que produce reducciones moderadas de la capacidad vital y la capacidad pulmonar total. También da lugar a reducciones de la presión inspiratoria máxima y de los volúmenes pulmonares. La disfunción diafragmática que se observa durante la diálisis peritoneal es el resultado de las alteraciones físicas resultantes de la infusión del líquido en la cavidad peritoneal. Los cambios agudos son más frecuentes las primeras dos semanas, con normalización posterior en probable relación con la adaptación de la pared abdominal y del diafragma al incremento de la presión intra-abdominal. Los pacientes con

diálisis peritoneal a largo plazo pueden llegar a desarrollar insuficiencia ventilatoria restrictiva extrapulmonar, mientras que el efecto sobre la función pulmonar es mínimo.

BIBLIOGRAFÍA

- Lara AR, Schwarz MI. Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Chest*. 2010;137(5):1164-1171.
- Newsome BR, Morales JE. Diffuse Alveolar Hemorrhage. *South Med J*. 2011;104(4):269-274.
- Kalluri BG, et al. Identification of the alpha 3 chain of type IV collagen as the common autoantigen in antibasement membrane disease and Goodpasture syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 1995;6:1178-1185
- Lazor R, et al. Alveolar hemorrhage in antibasement membrane antibody disease: a series of 28 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:181-93.
- Jayne DR, Rasmussen N. Treatment of anti-neutrophil cytoplasm autoantibody-associated systemic vasculitis: initiatives of the European Community systemic Vasculitis Clinical Trials Study Group. *Mayo Clin Proc*. 1997;72:737-747.
- Jennette JC, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994; 37(2):187-92.
- Schwarz MI, Brown KK. Small vessel vasculitis of the lung. *Thorax*. 2000;55(6):502-510
- Uchino S. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294:813-818.
- Pierson DJ. Respiratory considerations in the patient with renal failure. *Respir Care*. 2006; 51(4):413-22.
- United States Renal Data System. Excerpts from theUSRDS 2009 annual data report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2010; 55(Suppl 1): S1.
- Naqvi SB, Collins AJ. Infectious complications in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2006; 13:199.
- Sarnak MJ, Jaber BL. Pulmonary infectious mortality among patients with end-stage renal disease. *Chest*. 2001;120:1883-1887.
- Berman SJ, Johnson EW, Nakatsu C, Alkan M, Chen R, LeDuc J. Burden of infection in patients with end-stage renal disease requiring long-term dialysis. *Clin Infect Dis*. 2004; 39:1747-53.
- Chen CH, Hsu WH, Chen HJ, et al. Different bacteriology and prognosis of thoracic empyemas between patients with chronic and end-stage renal disease. *Chest*. 2007;132:532-539.
- Cengiz K. Increased incidence of tuberculosis in patients undergoing hemodialysis. *Nephron*. 1996;73:421.
- Hussein MM, Mooij JM, Roujouleh H. Tuberculosis and chronic renal disease. *Semin Dial*. 2003;16(1):38-44.
- Nomoto Y, Suga T, Nakajima K, Sakai H, Osawa G, Ota K, et al. Acute hydrothorax in continuous ambulatory peritoneal dialysis- A collaborative study of 161 centers. *Am J Nephrol*. 1989;9: 363-67.
- Garcia-Pachon E, Padilla-Navas I. Urinothorax: case report and review of the literature with emphasis on biochemical diagnosis. *Respiration*. 2004;71(5):533-536.
- Chan ED, et al. State of the art: Calcium deposition with or without bone formation in the lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165: 1654-69.
- Lingam RK, et al. Metastatic pulmonary calcification in renal failure: a new TRC pattern. *Br J Radiol*. 2002;75:74-7
- Hanly P. Sleep apnea and daytime sleepiness in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2004; 17(2):109-114.
- Jurado-Gómez B, et al. Trastornos del sueño en pacientes en lista de espera de trasplante renal. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44(7):371-5.
- Sim JJ, Rasgon SA, Kujubu DA, Kumar VA, et al. Sleep apnea in early and advanced chronic kidney disease. *Chest*. 2009;135:710-716. Hanly P, et al.
- Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Engl J Med*. 2001;344:102-7.
- Langevin B, et al. Sleep apnea syndrome and end-stage renal disease: cure after renal transplantation. *Chest*. 1993;103:1330-5.
- Yigla M, Nakhoul F, Sabag A, et al. Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease. *Chest*. 2003;123:1577-1582.
- Nakhoul F, et al. The pathogenesis of pulmonary hypertension in haemodialysis patients via arterio-venous access. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:1686-1692.

28. HavlucucY, et al. Pulmonary hipertensión in patients with chronic renal failure. *Respiration*. 2007;74:503-510.
29. Llach F. Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. *Kydney Int*. 1985;28:429-439.
30. Grebenyuk LA, et al. Pulmonary embolism following successful thrombectomy of an arteriovenous dialysis fistula. *J Vasc Access*. 2009; 10(1):59-61.
31. Romaldini H, et al. The mechanisms of arterial hypoxemia during hemodialysis. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129(5):780-784.
32. Munger MA, et al. Cardiopulmonary events during hemodialysis: effects of dialysis membranes and dialysate buffers. *Am J Kidney Dis*. 2000;36(1):130-139.