

Derrame pleural idiopático en urémicos. Estudio a largo plazo

E. HUARTE LOZA, R. SELGAS, J. L. MIGUEL, A. R. CARMONA, M. S. ZUZUA-
RREGUI, M. PEREZ, F. ESCUIN, A. SANZ y L. SANCHEZ SICILIA.

Servicio de Nefrología. Ciudad Sanitaria de la Seguridad Social «La Paz». Facultad de Medicina.
Universidad Autónoma. Madrid.

RESUMEN

En una población de 230 pacientes sometidos a diálisis en nuestro servicio hemos encontrado la presencia de 12 casos de derrame pleural de etiología no filiada. En un caso el derrame pleural era previo al inicio de la diálisis. No se ha encontrado correlación clínica ni bioquímica respecto a los niveles de uremia en ningún caso. En todos los casos, el derrame fue exudado, siendo el 83 % de los casos serohemorrágico. En las biopsias pleurales y toracoscopias realizadas es llamativo una pleuritis fibrinosa, con tabicamientos pleurales y derrames encapsulados. En todos los casos la evolución fue tórpida, con recidivas tras toracocentesis repetidas y con engrosamiento pleural progresivo. En un caso existía concomitantemente una pericarditis fibrinosa con líquido pericárdico hemorrágico. En un solo caso el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B en sangre fue positivo.

El derrame pleural de etiología no filiada es relativamente frecuente entre los enfermos urémicos. En la actualidad no se puede establecer con exactitud una causa concreta responsable del mismo. No obstante, el estado urémico puede considerarse como medio facilitador de posibles procesos inflamatorios-inmunológicos desencadenantes.

Palabras clave: Derrame pleural. Estado urémico.

IDIOPATHIC PLEURAL EFFUSION IN UREMIC PATIENTS. A LONGTERM STUDY

SUMMARY

We have reviewed 12 cases of pleural effusion of unelucidated etiology among a population of 230 patients receiving or having received dialysis in our Center (In one case the pleural effusion existed previously to the initiation of dialysis). In no case a correlation could be established with the intensity of uremic state. In all cases the effusion was an exudate, serohemorrhagic in 83 % of them. Thoracoscopies and pleural biopsies revealed fibrinous pleuritis, with pleural tabications and encapsulated effusions. The evolution was uniformly torpid, with rapid relapses after evacuation and progressive pleural thickening. Fibrinohemorrhagic pericarditis was concomitantly, seen in one case.

Idiopathic pleural effusion is relatively frequent among uremic patients in dialysis, and up to now no single factor can be proposed as a cause. Both uremic state, as a predisposing factor, and viral infection, specially-B hepatitis, have been claimed to play an etiological role.

Key words: Pleural effusion. Uremic state.

Correspondencia: Dra. E. Huarte Loza.
Servicio de Nefrología.
Ciudad Sanitaria de la Seguridad Social «La Paz».
Madrid.

Recibido: 6 de agosto de 1983.
En forma definitiva: 23 de noviembre de 1983.
Aceptado: 21 de diciembre de 1983.

INTRODUCCION

La aparición de un derrame pleural en enfermos urémicos es un hecho frecuente. Muchos pueden ser los factores implicados: insuficiencia cardiaca congestiva, hidronefrosis, infecciones pleuropulmonares, enfermedades sistémicas, diálisis peritoneal, etc.¹

Estudios actuales² intentan relacionar la presencia de virus (CMV, influenza, virus hepatitis B) con presencia de poliserositis (ascitis, pericarditis, pleuritis) que de forma aislada o concomitantemente pueden aparecer en estos enfermos. Los estudios de inmunofluorescencia realizados en biopsias de estas serosas muestran la presencia de complejos antígeno-anticuerpos depositados en dichas membranas, sugiriendo una base inmunológica desencadenada ante la presencia de virus. La presencia de inmunocomplejos circulantes ha sido ya considerada por TWARDOWSKI³ como responsable de algunas serositis en insuficiencia renal.

Es bastante común la aparición de pequeños derrames pleurales en enfermos en diálisis peritoneal (DP). Estos derrames son de evolución crónica y predominio derecho. En ocasiones estos derrames pueden ir progresivamente aumentando de tamaño, llegando incluso a adquirir volumen masivo⁴. Mucho menos frecuente es la aparición de hidrotórax masivo agudo en relación con DP (DPCA, DPI)⁵⁻¹⁰. Como mecanismos relacionados con la aparición del derrame se describen defectos congénitos o adquiridos y paso vía linfática (este último más en relación con pequeños derrames crónicos) que permitirían el paso de líquido de diálisis desde la cavidad peritoneal a la cavidad pleural.

Una entidad distinta, responsable de la aparición del derrame pleural en enfermos urémicos, es la llamada pleuritis urémica, considerando la uremia como único factor presente y responsable, habiendo descartado todos aquellos mecanismos desencadenantes¹.

La pleuritis fibrinosa ha sido ya descrita por HOPPS en 1955 (referido por BERGER¹¹), encontrándose en un 20 % de las autopsias de pacientes urémicos en la era prediálisis. NIDUS y cols.¹² describen 20 episodios de roce pleural en 11 pacientes (diálisis peritoneal y hemodiálisis) bien dializados, en 4 de ellos había evidencia radiológica de derrame pleural y en 9 de éstos no se encontró otra causa responsable que la propia uremia. Pocos son los trabajos escritos en relación con este tema^{11,13}, pero en todos ellos aparecen rasgos comunes y bastante característicos que sugieren que la pleuritis fibrinosa pudiera ser un componente del síndrome urémico con carácter de entidad propia.

La presencia de derrame pleural urémico se ha encontrado tanto en enfermos en diálisis peritoneal como en hemodiálisis. La localización puede ser bilateral, unilateral, derecha o izquierda. No se ha encontrado en estos trabajos una correlación entre la aparición del derrame y niveles de urea plasmática ni con clínica de pleuritis o estado urémico. Se ha encontrado en algunos casos roce pericárdico asociado, no siempre acompañado de derrame pericárdico. El líquido pleural en la mayoría de los casos es un exudado serohemorrágico. En las biopsias practicadas se ha encontrado pleuritis fibrinosa en todos los casos. En estos trabajos se intenta describir la existencia de una posible entidad aislada en relación con el estado urémico. Se ha relacionado la heparina como po-

sible factor responsable del carácter hemorrágico del derrame en enfermos en hemodiálisis^{12,13}.

El propósito del siguiente trabajo es un estudio retrospectivo de la incidencia del derrame pleural idiopático entre nuestros pacientes para establecer un protocolo de estudio en futuros nuevos derrames pleurales encuadrables en este concepto.

MATERIAL Y METODOS

Desde 1969 a 1983, 230 pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), con etiologías no sensiblemente diferentes a las descritas en la EDTA, fueron tratados con diálisis (170 HD, 45 DPCA, 15 DPI) en nuestro servicio, durante al menos 6 meses. Pauta de tratamiento en enfermos en hemodiálisis: 12-15 horas/semana con dializadores de 1-1,5 m², membranas de cefotán o cuprofan, heparinización horaria (40, 10, 10, 10 mg.). Pauta de enfermos en CAPD: 4 intercambios permanentes al día según técnicas habituales. Pauta de enfermos en DPI: 20 intercambios de 2 l. de líquido dianeal mantenidos 30 minutos en peritoneo cada tercer día. Pacientes con más tiempo en HD, 12 años; con más tiempo en DPCA, 3 años; con más tiempo en DPI, 6 meses. Doce pacientes (8 hombres, 4 mujeres), con edad media de 47,75 ± 10,17 años, presentaron evidencia radiográfica de derrame pleural unilateral o bilateral, de etiología no filiada, habiéndose descartado aquellos derrames secundarios a insuficiencia cardiaca congestiva, neumonía, tuberculosis, neoplasia, infarto pulmonar, comunicación pleuroperitoneal. Estas patologías fueron descartadas mediante examen físico, radiológico, bacteriológico y citológico, siendo todos los casos consultados los Servicios de Cardiología y Neumología. Se descartó sobrepeso mediante ultrafiltración (tanto DP como HD) apropiada previa, durante y postepisodio de derrame.

Estos 12 pacientes (5,21 %) presentaban etiologías diversas (2 GN crónica, 5 idiopáticos, una pielonefritis crónica, una poliquistosis, una amiloidosis, una nefroangioesclerosis y una nefropatía úrica y nefroangioesclerosis). Su distribución en las distintas formas de diálisis fue: una DPCA (8,33 %), 2 DPI (16,5 %), 8 HD (66,66 %) y una previa al inicio de la diálisis (8,33 %). La duración del tiempo en diálisis previo al descubrimiento del derrame pleural idiopático fue: DPCA de 1 a 2,5 años, DPI 2 meses, HD 31,6 ± 28 meses (de 2 a 84 meses) y en el caso previo a diálisis 5 días.

Para la evaluación de estos pacientes utilizamos como rasgos clínicos: disnea, dolor pleurítico, fiebre, expectoración. Como métodos radiológicos se realizaron Rx. de tórax en posición posteroanterior y lateral. Como rasgos analíticos, en sangre: SMAC (método autoanalizador), hematog. 8 y D, serología virus hepatitis B en sangre. El líquido pleural extraído por toracocentesis fue sometido a estudios: bioquímica (glucosa, LDH, proteínas totales, albúmina), citología, cultivos para gérmenes aerobios, anaerobios, hongos y medio de Lowenstein y tinción para bacilos ácido-alcohol resistentes. Se realizó biopsia pleural y toracocentesis en 7 pacientes mediante los métodos habituales.

Para el seguimiento a largo plazo se realizaron radiografías de tórax seriadas, al mes, 3, 6, 12, 18 y 24 meses; en algunos casos se realizaron toracocentesis repetidas, estudiándose los mismos parámetros que en extracciones previas.

RESULTADOS

En la tabla I vienen reflejados los rasgos clínicos más llamativos que se presentan en el derrame pleural. En 2 casos la disnea se acompañó de ortopnea y en 2 casos la tos se asoció a expectoración. En 2 casos el derrame pleural se asoció a derrame pericárdico moderado y masivo. Ningún caso se asoció a ascitis.

TABLA I
MANIFESTACIONES CLINICAS

	N.º ptes.	%
Fiebre	6	50
Dolor torácico	9	75
Disnea	8	66,6
Tos	6	50
Astenia	2	16,6
Expectoración	2	16,6

En la tabla II vienen descritas las características radiológicas del derrame. La localización del derrame era de predominio derecho (58,3 %) y en un caso fue bilateral (8,33 %). La mayoría de los derrames fueron moderados (de 1/4 a 1/2 hemitórax) y severo (de 1/2 a 3/4 de hemitórax). El 16 % de los casos fue leve (menor de 1/4 de hemitórax), no hallando en ningún caso derrame masivo (mayor de 3/4 de hemitórax). En la mayoría de los casos es típica la presencia radiológica de engrosamientos y pinzamientos pleurales que producen derrames encapsulados. En el 83 % de los derrames el aspecto del líquido extraído fue serohemorrágico-hemorrágico, siendo en un 17 % (2 pacientes) el líquido pleural de aspecto claro, tratándose en ambos casos de enfermos en hemodiálisis. Los derrames hallados en DPCA, DPI y previo a diálisis fueron también serohemorrágicos-hemorrágicos. El contenido en glucosa del líquido pleural fue variable (118 ± 66 mg. %), apareciendo en 4 casos valores superiores a 100 mg. %; uno de ellos correspondía a un paciente en diálisis peritoneal intermitente y los otros 3 a pacientes en HD. Los valores de LDH fueron de 220 ± 190 mU/ml., 3 de estos valores estaban por encima de 200 mU/ml. En todos los casos la concentración de proteínas totales en el líquido pleural fue superior a 3 g. %.

En el estudio citológico, en el 50 % de los casos aparecen incontables hematíes, en el resto de los casos el

TABLA II
CARACTERISTICAS DEL DERRAME

Volumen	N.º Ptes.	%
Leve	2	16
Moderado	5	42
Severo	5	42
Masivo	0	0
<i>Localización</i>		
Derecho	7	58,3
Izquierda	4	33,3
Bilateral	1	8,3
<i>Aspecto</i>		
Serohem.-hemorrágico	10	83
Claro	2	17
<i>Bioquímica</i>		
Glucosa	$118,7 \pm 66,16$	
LDH	220 ± 190	
Prot. tot.	$4,41 \pm 1,38$	

número de hematíes se encontraba en valores medios de 34.203 ± 25.702 . El valor medio de leucocitos fue de 764.5 ± 871 . En el 50 % de los casos destacó una importante linfocitosis con linfocitos maduros. En un paciente se encontró eosinofilia franca en líquido pleural. En todos los casos aparecían células mesoteliales aisladas o agrupadas sin atipias ni signos de malignidad.

En la tabla III vienen recogidos los datos correspondientes al estudio bioquímico sanguíneo. Encontramos que los valores hallados se ajustaban y no diferían de los del resto de la población.

En el estudio bacteriológico todos los cultivos fueron negativos (aerobios, anaerobios, hongos y medio de Lowenstein). También fueron negativas las tinciones para bacilos ácido-alcohol resistentes en jugo gástrico, líquido pleural y esputo. Se realizaron determinaciones de antígeno y anticuerpos frente al virus de la hepatitis B en todos los pacientes; sólo en un caso el antígeno frente al virus de la hepatitis B fue positivo (9 %). En este paciente la localización del derrame fue en el hemitórax dere-

TABLA III
BIOQUIMICA SANGUINEA

	Valores medios
Hto.	$26,05 \pm 10,20$
Hemogb.	$7,4 \pm 2,9$
Leucoc.	7.575 ± 2.817
Plaquetas	328.000 ± 118.000
GOT	$24,9 \pm 14,8$
GPT	$45,3 \pm 43,9$
LDH	$224,4 \pm 109$
F. alc.	$171,5 \pm 115$
Ac. úrico	$8,15 \pm 1,8$
BUN	$86,7 \pm 28$
Creatinina	$11,5 \pm 3,4$
Calcio	$9,15 \pm 1,3$
Fósforo	$5,4 \pm 1,2$
Protein. tot.	$6,46 \pm 0,84$

cho, de aspecto hemático, no presentando diferencias significativas con respecto al resto de los casos.

En 7 pacientes se realizaron toracoscopias y biopsias pleurales, evidenciándose rasgos comunes en ambas técnicas. Por toracoscopia se encontró de forma uniforme en todos los casos la existencia de tabicamientos pleurales con derrames encapsulados, abundante fibrina, pleuras hiperémicas y congestivas, no apareciendo imágenes sugestivas de malignidad ni especificidad. En un caso, junto con los rasgos mencionados anteriormente, se encontró un área de aspecto sugestivo de infarto pulmonar junto con zonas de retracción importante del parénquima por fibras de evolución antigua. En las biopsias practicadas se evidenció en todas ellas un intenso depósito eosinofílico correspondiendo a fibrina, con zonas de inflamación crónica en las que predominaban linfocitos y células plasmáticas.

La evolución a corto plazo fue tórpida en todos los enfermos. En la mayoría de ellos la recidiva del derrame

tras su primera evacuación fue la regla, no llegándose a resolver en principio a pesar de diálisis agresivas. En 3 pacientes se efectuaron nuevas toracocentesis en un período de tiempo que osciló entre 1 y 3 meses, no hallándose modificaciones en las características del derrame respecto a las extracciones anteriores. En las radiografías de tórax seriadas se evidenciaba en todos los casos una pleuritis residual. En 2 pacientes, a los 12 y 24 meses, el derrame desapareció de forma espontánea, no encontrándose relación con ningún tipo de tratamiento, intensidad de diálisis, etc. En el resto de los pacientes, junto con la presencia de paquipleuritis residual, persistía un derrame de intensidad variable pero en menor cuantía que derrames previos con marcado encapsulamiento del mismo. En 4 pacientes se inició tratamiento tuberculostático de forma empírica, no teniendo ninguna evidencia de posible proceso tuberculoso. En ninguno de los 4 pacientes se evidenció una mejoría clara. En uno de los pacientes, y durante el tratamiento tuberculostático, presentó un episodio de derrame pleural en el lado contralateral de intensidad moderada, junto con una intensificación del derrame crónico anterior. Se realizó toracocentesis en ambos hemitórax, siendo en ambos casos el líquido de aspecto serosanguinolento, y el estudio bioquímico y citológico, y cultivos correspondían a los mismos resultados obtenidos en el primer derrame.

DISCUSION

La aparición del derrame en los 12 pacientes no tiene ninguna relación con el momento de la instauración de la diálisis, de forma que éste puede aparecer en cualquier momento del síndrome urémico. Este hecho ha sido también observado por BERGER en un estudio de 14 pacientes.

Los rasgos clínicos más importantes en estos pacientes han sido la disnea y el dolor pleurítico, y en menor grado la fiebre. Esto difiere de los hallazgos de BERGER¹¹, el cual describe la fiebre como el rasgo más característico, siendo la disnea el menos importante. No hemos encontrado una buena correlación entre clínica y presencia del derrame, sin embargo, en ningún caso la localización del mismo fue un hecho casual en un paciente asintomático. GALEN¹³ en 1975 describe en uno de sus casos un derrame pleural izquierdo asintomático.

En nuestro estudio, la localización es predominantemente derecha (58,3 %), mientras que BERGER¹¹ encuentra en sus pacientes un predominio de hemitórax izquierdo. En el 83 % de los casos el derrame es de aspecto serohemorrágico-hemorrágico como ya anteriormente había sido descrito por BERGER¹¹ y GALEN¹³. Estos mismos, en su estudio, llegan a la conclusión de que la heparina puede ser el factor que transforme el derrame pleural en hemorrágico. GALEN¹³ basa esta hipótesis al encontrar la transformación de un derrame serofibrinoso a hemorrágico al pasar un paciente de DPI a

HD. Sin embargo, en 3 de nuestros pacientes el derrame serohemorrágico coincidía con el período de tratamiento en DP en 2 de ellos y en período prediálisis en el otro.

Los valores elevados de glucosa en el líquido pleural hallados en un enfermo en diálisis peritoneal pudieran hacer pensar en que se tratara de un hidrotórax secundario a diálisis peritoneal por paso de líquido de diálisis desde la cavidad peritoneal al espacio pleural. Sin embargo, este paciente presentaba el derrame en el lado izquierdo y su aspecto era típicamente hemorrágico, no siendo ninguna de las dos características del hidrotórax agudo⁵⁻¹⁰.

La presencia de hematíes y leucocitos junto con un alto contenido de proteínas y LDH contribuyen a filiar el derrame pleural como un exudado según criterios de LINGT y cols.¹⁴. En nuestro estudio, siguiendo estos criterios, todos los derrames fueron exudados. En un caso se encontró una eosinofilia en el líquido pleural, siendo ya descrita anteriormente por BERGER¹¹ y NIDUS¹² con rangos de 86 %, 16 % y 14 % de eosinófilos.

Los hallazgos en las toracoscopias y biopsias pleurales coinciden con los ya descritos anteriormente^{11,12}. En nuestros pacientes se encontró en todos los casos una llamativa pleuritis fibrinosa con tabicamientos, que llegaba incluso a imposibilitar o cuando menos a dificultar la colocación de drenajes pleurales. En un paciente se describió en la toracoscopia zonas sugestivas de infarto pulmonar simultáneas a la presencia de antiguas fibrosis pleurales que producían importante retracción del parénquima pulmonar. El estudio gammagráfico pulmonar de este paciente descartó la posibilidad de infartos pulmonares y por no presentar rasgos típicos y por tratarse de una hipoperfusión generalizada. Anatomopatológicamente, los estudios microscópicos ponían en evidencia la presencia de un importante depósito eosinofílico, correspondiendo a fibrina y un predominio de células plasmáticas y linfocitos bien aislados o en grupo junto con presencia de células mesoteliales activas. En ningún caso se encontraron signos de malignidad en el estudio citológico. En un paciente, inmediatamente tras la aparición del derrame pleural, apareció un derrame pericárdico severo que le llevó a una situación clínica de bajo gasto. En la pericardiocentesis se extrajo un líquido de aspecto hemorrágico con predominio de células inflamatorias crónicas y mesoteliales sin signos de atipia. En la biopsia pericárdica se encontró una pericarditis fibrinosa crónica. BERGER¹¹ encuentra en alguno de sus pacientes un roce pericárdico simultáneo al derrame pleural, pero sin evidencia radiográfica de derrame pericárdico. GALEN¹³ refiere la coexistencia de poliserositis en el síndrome urémico como ya había sido referido por Cornty y Lindsay y Singh.

Nuestro estudio es retrospectivo y, por tanto, limitado en cuanto a resultados por falta de orientación en el momento de los episodios. El fin de nuestro trabajo ha sido tan sólo ver la incidencia del derrame pleural urémico idiopático en nuestro servicio y establecer un protocolo a seguir para aquellos nuevos casos que se presenten en nuestros pacientes.

En definitiva, no hemos encontrado una correlación de la existencia del derrame pleural con signos clínicos ni bioquímicos; siendo estos últimos considerados por BERGER¹¹ como posibles factores desencadenantes. En nuestra opinión, este derrame puede ser un proceso inflamatorio-inmunológico desencadenado por factores de tipo infeccioso vírico² o autoinmune³.

BIBLIOGRAFIA

1. LEO, F. BLACK: «The pleural space and pleural fluid». *Mayo Clin. Proc.*, 47: 493-506, 1972.
2. MAHENDRARAY, B. DAVE; YOUNG, J. CHOI, y BURTON, D. COHEN.: «Hepatitis B virus: A posible cause of serositis in hemodialysis patient». *Nephron.*, 33: 186-188, 1983.
3. TWARDOWSKI, Z. J.; ALPERT, M. A.; GUPTA, R. C.; NOLPH, K. D., y MADSEN, B. T.: «Circulating immune complexes: posible toxins responsible for serositis (pericarditis, pleuritis and peritonitis) in renal failure». *Nephron.*, 35: 190-195, 1983.
4. PRATS, D.; FERERES, J.; VIDAUR, F.; DE PAULA, P.; NARANJO, P., y RENTERO, R.: «Derrame subpulmonar como complicación de la diálisis peritoneal». *Rev. Clin. Esp.*, 135: 47-52, 1974.
5. FINNAUD, R., y JOWETT, E. W.: «Acute hidrotorax complicating peritoneal dialysis». *Brit. Med. J.*, 2: 94, 1970.
6. HOLIN, J.; LIEDEEN, B., y LINDQVIST, B.: «Unilateral pleural effusion on a rare complication of peritoneal dialysis». *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 5: 84-85, 1971.
7. ALQUIER, Ph.; ACHARD, J., y BONHOMME, R.: «Hidrotorax aigu au cours de dialyses peritoneales». *Nouv. Pres. Med.*, 4 (3): 192, 1975.
8. RUDNICK, M. R.; COYLE, J. F.; BECK, L. H., y McCURDY, D. K.: «Acute massive hidrotorax complicating peritoneal dialysis, report of 2 cases and a review of the literature». *Clin. Nephrol.*, 12: 38-44, 1979.
9. TEMES, X. L.; OTERO, A.; SANCHEZ GUISANDE, D.; GOMEZ, F.; LAMEDA, C.; PUGA, E., y TEMES, J. L.: «Hidrotórax masivo agudo como complicación de la diálisis peritoneal». *Nefrología*, 1: 71-73, 1981.
10. SCHELDEWAERT, R.; BOGAERTS, Y.; PAUWELS, R.; VAN DER STRAETEN, M.; RINGOIR, S., y LAMIERE, N.: «Management of a masive hidrotorax in a DPCA patient: A case report and a review of the literature». *Perit. Dial. Bull.*, 2: 69-73, 1982.
11. HEBERT, W.; BERGER, G.; RAAMMOHAN, M. S.; NEFF, W. J., y BUHAIN: «Uremic pleural effusion. A study in 14 patients on chronic dialysis». *Ann. Int. Med.*, 82: 362-364, 1975.
12. NIDUS, B. D.; MATALON, R.; CANTACUZINO, D., y EISINGER, R. P.: «Uremic pleuritis a clinico pathological entity». *New Eng. J. Med.*, 281: 255-256, 1969.
13. GALEN, M. A.; STEIMERG, S. M.; LOWRIE, E. G.; MICHAEL LAZARUS, J.; HAMPERS, C. L., y MERRIL, J. P.: *Ann. Int. Med.*, 82: 359-361, 1975.
14. LIGHT, R. W.; MACGREGOR, M. I.; LUCHSINGER, P. C., y BALL, W. C.: «Pleural effusion: The diagnostic separation of transudates and exudates». *Ann. Intern. Med.*, 77: 507-513, 1972.