

22.898

T.D.
5/101

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA
al nº 222 número 136 del libro
Sevilla, 1995
Presentado como Tesis.



Alejandro Segado Soriano

**ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DEL
EQUILIBRIO COAGULACIÓN-
FIBRINOLISIS ENDOPLEURAL EN LA
PLEURODESIS CON TALCO.**

-----++++-----

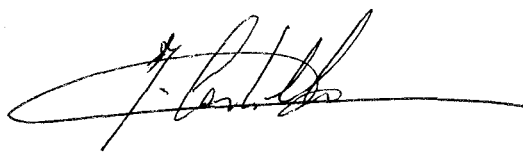
AUTOR: D. ALEJANDRO SEGADO SORIANO
TESIS DOCTORAL.
UNIVERSIDAD DE SEVILLA. 1995.

FRANCISCO RODRIGUEZ PANADERO, Profesor Asociado del Departamento de MEDICINA y JOSE CASTILLO GOMEZ, Profesor Asociado del Departamento de MEDICINA..

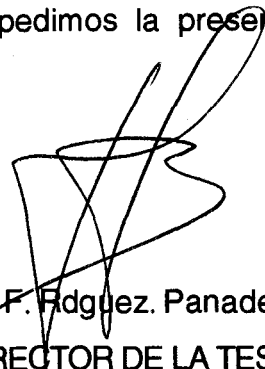
COMUNICAN:

Que el Licenciado D. **ALEJANDRO SEGADO SORIANO**, ha realizado el trabajo de investigación que lleva por título: "**ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DEL EQUILIBRIO COAGULACION -FIBRINOLISIS ENDOPLEURAL EN LA PLEURODESIS CON TALCO**", bajo nuestra dirección, reuniendo las condiciones para ser leída y defendida como tesis para optar al GRADO DE DOCTOR en Medicina y Cirugía.

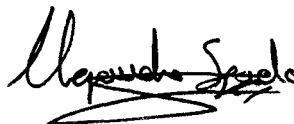
Para que conste y a los efectos oportunos, expedimos la presente Comunicación en Sevilla a 3 de Abril de 1.995.



Fdo.: Dr. J. Castillo Gómez
DIRECTOR



Fdo.: Dr. F. Rodríguez Panadero
DIRECTOR DE LA TESIS



Fdo.: A. Segado Soriano
DOCTORANDO

*A Cristina,
por su confianza y paciencia.*

A mis padres.

AGRADECIMIENTOS

A D. Francisco Rodríguez Panadero y D. José Castillo Gómez, por la dirección de esta tesis y su constante estímulo, así como por todas las enseñanzas recibidas de ambos durante la realización de la misma.

A la Fundación "Octavio-Comes" de la ciudad de Cádiz, por su ayuda para la realización de los estudios de doctorado.

A Inmaculada Torres García, técnico de laboratorio, sin cuya paciencia y buen hacer no hubiera podido llevarse a cabo este trabajo, y a quien debo mis conocimientos actuales en el manejo de múltiples instrumentales de laboratorio.

A todo el personal de la Sección de Endoscopia Respiratoria del Hospital Universitario Virgen del Rocío, por su colaboración callada pero constante en el presente trabajo.

A todos los compañeros del Servicio de Neumología, que han permitido con su labor que hoy me sienta orgulloso de ser Neumólogo y de poder optar al grado de Doctor.

INDICE

A. INDICE DE MATERIAS

	PAG.
I. INTRODUCCION	1
A. Toracosopia.....	2
1. Recuerdo Histórico.....	2
2. Indicaciones.....	3
B. Pleurodesis.....	5
1. Recuerdo Histórico.....	5
2. Indicaciones de la pleurodesis.....	6
3. Pleurodesis y otras técnicas en el control del derrame pleural maligno.....	10
C. Mecanismos implicados en la pleurodesis: Situación actual.....	26
D. Coagulación-fibrinólisis: Conceptos básicos....	38
1. Coagulación.....	38
2. Fibrinólisis.....	42
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: HIPOTESIS Y OBJETIVOS..	48
1. Hipótesis de trabajo.....	50
2. Objetivos.....	53
III. MATERIAL Y METODOS.....	54
1. Selección de los pacientes.....	55
2. Técnica toracoscópica.....	58
3. Valoración de resultados.....	62
4. Diseño del estudio.....	63
IV. RESULTADOS.....	70
1. Resultados de la pleurodesis.....	71
2. Determinaciones técnicas, bioquímicas y celulares.....	75
3. Parámetros de coagulación-fibrinólisis en el líquido pleural.....	87

V.DISCUSION.....	101
1.Resultados de la pleurodesis y valor del pH.....	102
2.Marcadores metabólicos de la inflamación: Consumo de glucosa, LDH y ácido Láctico...	104
3.Proteinas totales.....	106
4.Celularidad del líquido pleural.....	107
5.Hallazgos toracoscópicos.....	111
6.Parámetros de coagulación-fibrinólisis..	112
7.Utilidad práctica del estudio y perspectivas futuras.....	125
VI.CONCLUSIONES.....	128
VII.RESUMEN.....	133
VIII.BIBLIOGRAFIA.....	137

B. INDICE DE TABLAS

	PAG.
TABLA 1:	
TORACOSCOPIA:INDICACIONES.....	4
TABLA 2:	
PLEURODESIS:INDICACIONES.....	7
TABLA 3:	
TECNICAS Y AGENTES EN EL TRATAMIENTO LOCAL DEL DERRAME PLEURAL MALIGNO.....	11
TABLA 4:	
ETIOLOGIA DEL DERRAME EN PACIENTES TALCADOS.....	56
TABLA 5:	
ETIOLOGIA DEL DERRAME EN PACIENTES NO TALCADOS.....	57
TABLA 6:	
RESULTADOS DE LA PLEURODESIS EN EL GRUPO DE TALCADOS.....	73
TABLA 7:	
RESULTADOS EN EL GRUPO CONTROL.....	74
TABLA 8:	
DETERMINACIONES BIOQUIMICAS EN EL LIQUIDO PLEURAL...	79
TABLA 9:	
CELULARIDAD EN EL LIQUIDO PLEURAL.....	84
TABLA 10:	
HALLAZGOS ENDOSCOPICOS.....	86
TABLA 11:	
PARAMETROS DE COAGULACION Y FIBRINOLISIS EN EL LIQUIDO PLEURAL.....	88
TABLA 12:	
INDICES DE INHIBICION/FIBRINOLISIS Y COAGULACION/FIBRINOLISIS.....	98

C. INDICE DE FIGURAS

	PAG.
FIGURA 1:	
VIAS DE COAGULACION.....	39
FIGURA 2:	
MECANISMOS DE FIBRINOLISIS.....	43
FIGURA 3:	
HIPOTESIS DEL MECANISMO DE PLEURODESIS.....	52
FIGURA 4:	
CUANTIFICACION DE LESIONES.....	60
FIGURA 5:	
PH Y FRACASO DE LA PLEURODESIS.....	76
FIGURA 6:	
CORRELACION PH PLEURAL-LESIONES PLEURA VISCERAL.....	78
FIGURA 7:	
LDH EN PACIENTES TALCADOS Y GRUPO CONTROL.....	81
FIGURA 8:	
INHIBIDOR DEL ACTIVADOR DEL PLASMINOGENO:PAI-1.....	89
FIGURA 9:	
NIVELES DE TROMBINA-ANTITROMBINA:TAT.....	91
FIGURA 10:	
DIMERO-D EN TALCADOS Y CONTROL.....	93
FIGURA 11:	
TAT, PAI-1 Y DIMERO-D EN GRUPO BUEN RESULTADO.....	94
FIGURA 12:	
TAT, PAI-1 Y DIMERO-D EN GRUPO MAL RESULTADO.....	95
FIGURA 13:	
TAT, PAI-1 Y DIMERO-D EN GRUPO CONTROL.....	96
FIGURA 14:	
INDICE INHIBICION/FIBRINOLISIS:PAI-1/DD.....	99
FIGURA 15:	
BALANCE COAGULACION/FIBRINOLISIS:TAT/DD.....	100

I . INTRODUCCION

A. TORACOSCOPIA

1. RECUERDO HISTORICO

La toracoscopia nace a principios de siglo de la mano de *Jacobeus*¹ , teniendo inicialmente fines terapéuticos y posteriormente fines diagnósticos. Presentó un auge inicial, en la primera mitad de siglo , ligado a la ausencia de tratamiento médico de la tuberculosis pulmonar, empleandose la toracoscopia para la colapsoterapia. En ese periodo inicial cabe destacar la publicación por *Cova* de un atlas de toracoscopia en 1928² y de documentación filmada de la técnica toracoscópica por *Siebert* en 1930³. Tras un cierto periodo de eclipsamiento, debido al declive de la colapsoterapia, comienza a extenderse esta técnica con fines diagnósticos, a partir de los años 60, iniciándose la toma de muestras biópsicas pleurales.

En los últimos años , a nivel internacional, destacan las escuelas de *Loddenkemper* , *Viskum* y *Boutin*. Cabe resaltar que la técnica no tiene gran difusión en Norteamérica, en contraste con el auge que experimenta en toda Europa.

En España la primera escuela que publica su experiencia es la de Cantó^{4,5}, que da lugar a un desarrollo de la técnica toracoscópica a nivel nacional, tanto por parte de cirujanos como de neumólogos. En la literatura médica aparecen numerosas publicaciones en los últimos años, destacando la primera monografía en castellano dedicada a esta técnica, obra de Sebastián Quetglas y colaboradores⁶.

2. INDICACIONES:

La toracoscopia tiene dos vertientes en su indicación, una diagnóstica y otra terapéutica, que resumimos en la tabla 1. En la vertiente diagnóstica sus indicaciones principales son el derrame pleural de etiología desconocida, con resultados superiores a la citología y biopsia pleural⁷, y la enfermedad pulmonar difusa, en la que destaca la experiencia de la escuela de Berlín⁸ con una sensibilidad diagnóstica del 85%. Estas técnicas biópsicas se desarrollarán más en el futuro paralelamente a los avances de la videotoracoscopia intervencionista. En cuanto a los aspectos terapéuticos de la toracoscopia, sus principales indicaciones^{9,7} son la pleurodesis, que desarrollaremos posteriormente, y la cirugía torácica endoscópica, que está sufriendo un gran desarrollo en los últimos años.

TABLA 1TORACOSCOPIA: INDICACIONES

DIAGNOSTICAS:

a. Derrame pleural.

b. Enfermedad pulmonar difusa.

c. Otras indicaciones:

.Estudio de extensión del carcinoma pulmonar

.Valoración de Neumotórax espontáneo.

.Estudio de masas mediastínicas.

.Patología de la columna dorsal.

.Herniación diafragmática.

.Traumatismos torácicos.

.Valoración postoperatoria de cavidades.

TERAPEUTICAS

(a) En el derrame pleural:

.Pleurodesis

.Drenaje de loculaciones

.Eliminación de adherencias

.Hemostasia

.Extracción de cuerpos extraños.

(b) Tratamiento del neumotórax espontáneo.

(c) Drenaje y esclerosis de quistes o vesículas

(d) Lisis de adherencias

(e) Simpatectomía

(f) Fenestración pericárdica.

(g) Cirugía torácica endoscópica.

B. PLEURODESIS

1. RECUERDO HISTORICO

El inicio de esta técnica se debe a Splenger, que en 1906 introdujo nitrato de plata y dextrosa para tratar un neumotórax recidivante¹⁰. Posteriormente en 1935, Bethune introduce tras una serie experimental el talcaje¹¹, basándose en la idea de provocar con el talco yodado estéril una reacción granulomatosa en las superficies pleurales. Este método sería posteriormente experimentado por diversos autores, llegando a ser en la actualidad uno de los más empleados en la pleurodesis.

Otra serie de sustancias, no obstante, se han experimentado y usado con el fin de lograr la pleurodesis, así Müller¹² introduce en 1945 un isótopo radiactivo, el Zn-63 para el tratamiento de la carcinomatosis pleural y peritoneal. Más adelante, en 1954, se logran resultados clínicos con la mostaza nitrogenada¹³. Gelhorn introduce el uso de la quinacrina en 1961¹⁴, llegando su uso hasta nuestros días.

La intensa capacidad destructora y sinfisante a nivel mesotelial que produce la tetraciclina se conoce desde un trabajo experimental de Thorsrud en 1965¹⁵, en que publica una serie de estudios sobre la adhesión pleural y el flujo de

líquidos en el espacio pleural, destacando los experimentos sobre los efectos de tetraciclina, Thiotepa y aire en la pleura. Sin embargo, su introducción clínica como agente esclerosante tuvo lugar en 1972, por Rubinson y Bolooki¹⁶, marcando el inicio de un periodo , que dura hasta nuestros días, en el que las tetraciclinas y el talco constituyen las dos sustancias fundamentalmente utilizadas para el logro de la pleurodesis, aunque otra serie de sustancias se han ido añadiendo recientemente a este grupo, como la bleomicina desde 1972, destacando Paladine¹⁷ y en los últimos años el sistema de sellado con cola de fibrina, el cual se encuentra aún en fase experimental y con escasos estudios realizados.^{18,19}

2. INDICACIONES DE LA PLEURODESIS

Las principales indicaciones de la pleurodesis son el neumotórax espontáneo y , sobre todo, el derrame pleural maligno recidivante. Hay otra serie de indicaciones posibles de la pleurodesis, como se recoge en la tabla 2.

TABLA 2**PLEURODESIS: INDICACIONES****1. PRINCIPALES**

DERRAME PLEURAL MALIGNO

NEUMOTORAX ESPONTANEO

2. OTRAS

QUILOTORAX

DERRAME PLEURAL EN CIRROSIS HEPATICA

DERRAME PLEURAL EN SINDROME NEFROTICO

DERRAME PLEURAL EN DIALISIS PERITONEAL

AMBULATORIA CONTINUA

LUPUS SISTEMICO

LINFANGIOMIOMATOSIS

INSUFICIENCIA CARDIACA



a. *Pleurodesis en neumotórax.*

Tiene como objetivos el tratamiento del neumotórax en sí, y evitar las recidivas. Según algunos autores se debe restringir a aquellos pacientes con escasa reserva funcional respiratoria y/o cardíaca que no son susceptibles de tratamiento quirúrgico²⁰. El uso del talco permite obtener un bajo índice de recidivas, como puso de manifiesto Almind²¹, con un 8% de recidivas, menor que el 13% de las tetraciclinas y que el 36% de usar sólo drenaje. No se indica en pacientes jóvenes por el riesgo que supone el que las firmes adherencias que se crean impidan posteriormente una toracotomía si fuese requerida. El otro gran riesgo que hasta ahora se consideraba con el talco era el de las posibles secuelas funcionales, lo que Viskum ha desmentido recientemente²². Actualmente la indicación en jóvenes cobra importancia en el tratamiento del neumotórax espontáneo en pacientes con sida, sobre todo en afectados por *Pneumocistis carinii*. En estos casos se han propuesto desde las tetraciclinas^{23,24} y doxiciclina²⁵, hasta toracosopia con talcaje^{26,27}.

b. Pleurodesis en derrames recidivantes benignos.

Aunque existen diversas publicaciones, las series publicadas en estas patologías son escasas, recomendándose en la actualidad la pleurodesis sólo en los casos que reúnan una serie de características²⁸: a) el derrame debe ser sintomático; b) no debe existir enclaustramiento pulmonar; c) la pleurodesis se debe reservar para situaciones en que la terapia tradicional ha fracasado. Esto puede ocurrir en la insuficiencia cardíaca, cirrosis etc...

c. Pleurodesis en derrames pleurales malignos.

Hoy día es innegable que constituye su principal indicación, existiendo diversas técnicas para la misma, así como han existido diversos medios de tratamiento del derrame pleural maligno, los cuales desarrollaremos en el siguiente apartado.

3. PLEURODESIS Y OTRAS TECNICAS EN EL CONTROL DEL DERRAME PLEURAL MALIGNO

El derrame pleural maligno es la primera causa de derrame pleural en el adulto, con una incidencia progresivamente en aumento, situándose actualmente en torno al 30%^{29,30}. Alrededor de un 75% de los mismos son sintomáticos. No siempre la disnea se debe al derrame pleural en sí, siendo secundaria a la afectación difusa del parénquima pulmonar, lo que habrá que tener en cuenta al plantear su tratamiento³¹. El logro de una adecuada sínfisis entre las dos hojas pleurales (pleurodesis), ha constituido, desde hace muchos años, una deseada meta en su tratamiento^{32,33}, desarrollándose a lo largo del tiempo numerosos medios para intentarlo, que resumimos en la tabla 3.

TABLA 3
TECNICAS Y AGENTES EN EL TRATAMIENTO LOCAL DEL
DERRAME PLEURAL MALIGNO

1. **TECNICAS EVACUADORAS:**

.TORACOCENTESIS

.DRENAJE MEDIANTE TUBO DE TORACOSTOMIA

.RESERVORIO PARA TORACOCENTESIS EVACUADORAS
REPETIDAS

.DERIVACION PLEUROVENOSA

.DERIVACION PLEUROPERITONEAL

2. **RADIOTERAPIA**

3. **PLEURECTOMIA**

4. **TERAPIA INTRACAVITARIA**

TABLA 3 (CONT.)

4. TERAPIA INTRACAVITARIA:

A. QUIMIOTERAPICOS Y ANTIBIOTICOS DE ACCION
ANTITUMORAL:*.Mostaza nitrogenada y derivados.**.ThioTepa**.5-Fluoruracilo**.Derivados del platino**.Adriamicina**.Bleomicina**.Inmunomoduladores: Interferon, IL-2*B. ISOTOPOS RADIATIVOS: *.Oro coloidal**.Zn-63 .Fosfato crómico .Ytrio.*

C. TETRACICLINAS

D. TALCO

E. OTROS: *.Nitrato de plata**.Corynebacterium parvum**.Iscador**.Hidroxido de sodio**.Glucosa hipertónica**.Enzimas**.Sangre autóloga**.Fibrina y colas biológicas.**.Quinacrina etc..*

a. TECNICAS EVACUADORAS

Estas técnicas que tienen por objeto extraer el líquido pleural, bien al exterior o bien hacia otra cavidad, no persiguen en si mismas el evitar la recidiva del derrame pleural. Se obtienen, en general, pobres resultados con las mismas.

(1) Toracocentesis y drenaje con tubo de toracostomía.

En la actualidad no existe ninguna evidencia clínica para recomendar las toracocentesis repetidas o la colocación de un tubo endotorácico como tratamiento del derrame pleural maligno recidivante, ya que la recidiva es frecuente.^{34, 35}

Además, la realización de toracocentesis repetidas, así como la colocación de un tubo endotorácico, no están exentas de complicaciones como son la pérdida proteica e hidroelectrolítica, neumotórax, empiemas o loculaciones que pueden impedir actuaciones posteriores sobre dicho derrame, como la pleurodesis.

Estas técnicas, para muchos autores deberían reservarse para pacientes neoplásicos en estadio terminal, que no soportarían otras actuaciones y para aquellos casos en que exista disnea importante y no puedan esperar hasta el momento de la realización de la técnica definitiva.

(2) Derivaciones pleurovenosa y pleuroperitoneal.

Aunque la derivación a vena de líquido ascítico se ha llevado a la práctica en varias ocasiones, con pobres resultados, se carece de experiencia en su utilización en el derrame pleural maligno.

La derivación pleuroperitoneal ha sido utilizada hasta ahora en algunos casos de derrames pleurales malignos^{36,37} y , sobre todo, en quilotórax^{38,39}. Se considera útil en los casos refractarios a pleurodesis y en el manejo previo a su tratamiento quirúrgico en los quilotórax. El principal problema que se plantea en esta técnica es la escasa experiencia existente, y que produce en alrededor de un 10% de los casos implantes neoplásicos peritoneales. Por otra parte la derivación pleuroperitoneal no puede utilizarse en pacientes con líquido pleural contaminado, obesidad, intervenciones abdominales previas o ascitis.

(3) Reservorio para toracocentesis evacuadoras repetidas.

Se trata de implantar, a nivel subcutáneo, un reservorio con una membrana puncionable y conectado a cavidad pleural. Su utilización estaría indicada en aquellos casos en que, por diversas razones, no se considere indicada una pleurodesis, o bien ésta fracase. Este sistema permite la práctica repetida de toracocentesis sin riesgo de neumotórax, ni necesidad de controles radiológicos y se puede llevar a cabo en el domicilio del paciente. Su principal inconveniente son las posibles obstrucciones del sistema y la lentitud de la maniobra evacuadora. En España la experiencia publicada es limitada.⁴⁰

b. RADIOTERAPIA

Su utilización está actualmente limitada a aquellas situaciones en que existe bloqueo linfático mediastínico , sobre todo en los linfomas⁴¹, y a nivel superficial como profilaxis para evitar la cancerificación del trayecto, tanto de la toracocentesis como del tubo de toracostomía o toracoscopio, fundamentalmente en los mesoteliomas⁴².

c. CIRUGIA

La cirugía, en el caso del derrame pleural maligno, tiene indicaciones cada vez más restringidas, ya que si bien la pleurectomía tiene una efectividad del 99% , presenta una morbilidad elevada, de un 23%, y una mortalidad que ronda el 10%. Por ello se indica en aquellas situaciones en que se diagnostica la etiología del derrame en el tiempo de la toracotomía o en pacientes con un estado funcional mínimamente conservado y el tumor primario bajo control, en los que la pleurodesis no este indicada - pulmón atrapado, adherencias pleurales etc..-o bien ésta ha fracasado.^{43,44}

d. TERAPIA INTRACAVITARIA

(1) Quimioterápicos y antibióticos de acción antitumoral:

Se han utilizado diversos productos, con la finalidad inicial de controlar el tumor a nivel local, aunque su mecanismo de acción parece ser una respuesta inflamatoria con la posterior sínfisis pleural en algunos de los utilizados, lo que desarrollaremos en el siguiente capítulo. En la actualidad destaca el uso de la adriamicina y bleomicina, y se ensayan los derivados del platino⁴⁵.

(a) Mostaza nitrogenada:

Usada desde 1948, inicialmente se utilizó por toracocentesis, y posteriormente Leininger demuestra la necesidad de realizarlo a través de tubo de toracostomía con aspiración posterior⁴⁶. Presenta efectos secundarios dosis dependientes con náuseas, hipertemia y leucopenia.

Los resultados son dispares, oscilando alrededor del 50% de efectividad.⁴⁷

Otros derivados de la mostaza nitrogenada han sido empleados, pero todavía sin que existan series amplias, como la ciclofosfamida, clorambucil o mustina.

(b) Thiotepa:

Las series publicadas utilizando thiotepa son cortas, destacando la de Anderson⁴⁸, con 86 pacientes. Su eficacia ronda el 50%, siendo mejor su uso a través de tubo endotorácico.

(c) 5-fluoruracilo:

Poco usado en la actualidad, con menos de un 58% de eficacia.⁴⁹

(d) Adriamicina o doxorubicina:

Este antibiótico se ha empleado a nivel intrapleural en varios estudios, encontrándose aún en fase experimental. Destacan sus posibles efectos secundarios cardiotóxicos.⁵⁰

(e) Bleomicina:

Usado desde hace 20 años. En trabajos experimentales se ha encontrado muy escaso efecto fibrosante⁵¹. Se puede utilizar por toracocentesis y permite su uso ambulatorio. Los resultados obtenidos tras su instilación oscilan alrededor del 60%-70% de eficacia. Hay que destacar su alto coste y potencial toxicidad tras su absorción sistémica, destacando fiebre, hipotensión e incluso puede causar la muerte.^{52,53,17}

(2) Isótopos radiactivos:

Usados fundamentalmente en la década de los 50 y 60, destacó el uso del oro coloidal y, en menor medida Zinc, Ytrio y fosfato crómico. Los resultados eran buenos en alrededor del 50%, aunque no diferían mucho del resultado obtenido simplemente con el tubo endotorácico^{54,55}.

Su elevado coste, la vida media corta de los mismos, su obtención difícil, riesgos de irradiación y resultados poco alentadores han obligado a abandonar su uso.

(3) Agentes sinfisantes:

Dentro de este grupo se incluyen los productos más utilizados, como quinacrina, talco y tetraciclinas, junto a otros que se han usado esporádicamente, como son los progestágenos, enzimas, iscador (preparado de muérdago), aceite de oliva, nitrato de plata y, más recientemente, sangre autóloga⁵⁶ y fibrina o colas biológicas^{18,57,58}.

(a) *Corinebacterium parvum*:

Se trata de un inmunoestimulador cuyo uso en la pleurodesis, fundamentalmente en Europa, es reciente. Todavía es escaso el número total de pacientes tratados con el mismo, oscilando el porcentaje de éxitos alrededor del 80%,^{59,60,61,62,63} aunque en un estudio reciente sólo fue efectivo en un 32%⁶⁴. Presenta el inconveniente de requerir dosis repetidas.

(b) Quinacrina

Se usa desde los años 60, especialmente en Escandinavia. El porcentaje de éxitos oscila del 60% al 100%, pero a costa de gran morbimortalidad. Es el agente que más efectos secundarios tiene, desde fiebre hasta la neurotoxicidad, dada la inhibición de la colinesterasa que produce ^{65,66,67} y su alta tasa de absorción a las dosis requeridas⁶⁸. Aunque recientes estudios⁶⁹, con escaso número de pacientes, demuestran que es efectiva a bajas dosis y con menores efectos secundarios, en la práctica clínica actual se utiliza poco.

(c) Cola de Fibrina

Usada sobre todo en cirugía vascular y torácica, para su aplicación se mezcla un componente de fibrinógeno, factor XIII y albúmina por una parte, y uno de trombina por otra, con lo que se produce un coágulo de fibrina in situ. Se han usado para sellar las fugas aéreas en el neumotórax⁷⁰, con buenos resultados, pero son costosas y se ha descrito la aparición de trastornos en la coagulación sanguínea, tras su uso, a causa de la formación de anticuerpos neutralizantes^{71,72}.

(d) Tetraciclinas:

Introducidas en el tratamiento del derrame pleural maligno en 1972 por Rubinson y Bolooki¹⁶, son junto al talco el agente esclerosante más utilizado en la actualidad, sobre todo en Norteamérica.

Su único inconveniente es el dolor local, que suele ser proporcional a la cantidad de tetraciclina instilada. Este inconveniente se intenta obviar con la instilación de lidocaina intrapleural simultáneamente^{73,74}. Otro problema es el de su absorción sistémica y el de la lidocaina que se instila conjuntamente, con los consiguientes efectos secundarios neurológicos y cardíacos^{75,76}.

Actualmente se conoce que los resultados son dosis-dependiente y que no dependen del pH de la sustancia esclerosante.⁷⁷

En cuanto a su eficacia, las experiencias de diversos autores como Wallach⁷⁸, Sahn⁷⁹ o Rubinson¹⁶ son de alrededor del 80%, ahora bien, al comparar esta con el talco y valorar los resultados a largo plazo se observa que disminuye dicha eficacia hasta casi un 50%.^{80,81,82} Esto último junto con el anuncio, en 1991⁸³, de la suspensión de su fabricación ha hecho que se esten ensayando actualmente derivados de las mismas como doxiciclina y Minociclina.. La doxiciclina plantea el problema de necesitar de dosis repetidas, incluso durante más de dos semanas.

En el caso de la minociclina, su eficacia , en series muy cortas, ha sido de un 86%, pero tiene el riesgo de provocar cuadros vestibulares intensos, sobre todo en mujeres, a las dosis requeridas para lograr una correcta pleurodesis. Además experimentalmente se ha encontrado una alta tasa de hemotórax como complicación cuando se emplearon dosis altas⁸⁴.

(e) Talco:

Su uso como agente sinfisante se viene realizando desde mediados de siglo, comenzándose a utilizar inicialmente a través de toracotomía^{85,86} o por medio de dos drenajes torácicos⁸⁷, ambas técnicas bajo anestesia general. El método de instilar talco en suspensión por medio de un drenaje y con anestesia local se inició por Chambers en 1958, pero no se popularizó hasta la década de los 70.^{88,89} En la actualidad la técnica de elección en la mayoría de los grupos es la instilación de talco estéril puro en polvo a través de toracoscopio^{5,43,90,91,92,93,94,95,96}.

Los resultados del talcaje en el tratamiento del derrame pleural maligno dependen del método empleado, siendo muy superiores los obtenidos a través de toracoscopio que aquellos en los que se instila solamente a través del trocar⁹⁰. En la actualidad, y con amplias series de pacientes tratados mediante talcaje, la eficacia del mismo se sitúa alrededor del 90%^{97,98,99,100}.

Un detalle importante al estudiar los resultados del talcaje y de la pleurodesis con otros agentes esclerosantes radica en que las distintas series son difícilmente comparables, ya que sus pacientes pueden estar en distintas fases de la enfermedad. En este sentido cabe destacar los estudios de Rodríguez Panadero y su grupo^{96,101,102,103}, los

cuales ponen de manifiesto la relación de los niveles de glucosa y pH bajos en pleura con la extensión de lesiones tumorales observadas durante la toracoscopia, así como el valor predictivo del pH respecto al resultado de la pleurodesis, de tal forma que un pH en el líquido pleural inferior a 7,20 predice el fracaso de la pleurodesis en un 70% de los pacientes, lo que corrobora los estudios del grupo de Sahn.¹⁰⁴

Otro punto interesante, en el caso del talco, es destacar los posibles efectos indeseables del mismo. Así, se achacaba al talco poder cancerígeno, conociéndose en la actualidad que no lo es si se aplica libre de impurezas, sobre todo asbesto, ya que éste puede contaminarlo con cierta frecuencia. Esto fue corroborado por el trabajo del 'Research Committee of the British thoracic Association and Medical Research Council Pneumoconiosis Unit'¹⁰⁵ que realiza un seguimiento de 15 a 40 años en 210 pacientes sometidos a pleurodesis con talco o caolín, no encontrándose aumento de la incidencia de carcinoma broncogénico o mesotelioma. Respecto a otros efectos indeseables, en 1983 Rinaldo et al¹⁰⁶ publicaron tres casos de distrés respiratorio tras talcaje, pero tal vez pudieron estar relacionados con la excesiva cantidad de talco empleada o con la presencia de impurezas en el mismo, ya que no había seguridad de que el talco empleado fuera puro¹⁰⁷. Otro efecto secundario achacado al talco fue un caso de neumonitis aguda bilateral,

publicado por Bouchama et al¹⁰⁸, sin que quede claro el mecanismo por el que se produjo, aunque pudo ser debido a embolización de talco por alguna boca vascular que quedó abierta tras la toma de biopsias previa al talcaje. Tanto la escuela de Boutin¹⁰⁹, como la de Rodríguez Panadero⁹⁶, no han encontrado esta complicación en más de 480 toracoscopias.

En la actualidad, a pesar de que su mecanismo de acción aún está en estudio, el talco es , utilizado puro y a través de toracoscopio, el método de elección para la pleurodesis en derrames pleurales malignos recidivantes, con mejores rendimientos que otros agentes. La comparación de diferentes agentes sinfisantes se ha visto dificultada por los diferentes criterios y modos de evaluación de resultados¹¹⁰, pese a ello hay ya algunos estudios controlados que comparan talco y tetraciclinas, incluso en animales y a través de toracostomía¹¹¹, con superioridad del talco en todos los casos^{21,80,96,112}. Pese a ello algunos autores^{82,113,114} continúan prefiriendo las tetraciclinas, de las cuales tampoco queda claro el mecanismo de acción.

C. MECANISMOS IMPLICADOS EN LA PLEURODESIS: SITUACION ACTUAL.

Para que se logre una correcta sínfisis pleural se requieren una serie de condiciones, que podemos agrupar en mecánicas y biológicas. La experiencia clínica desde que la pleurodesis se utiliza en el tratamiento del derrame pleural maligno recidivante ha puesto de manifiesto que, en suma, estas condiciones son¹¹⁵:

- a) Posibilidad de una reexpansión pulmonar completa.
- b) Distribución homogénea del agente sinfisante.
- c) Obtención de presiones intrapleurales suficientemente negativas.
- d) Formación de adherencias difusas con organización posterior que permita la sínfisis de las dos hojas pleurales.

Los tres primeros requisitos se pueden considerar mecánicos y , en principio, se pueden conseguir con un drenaje pleural tras instilar el agente sinfisante, siempre que dicho drenaje tenga un calibre suficiente para no obstruirse por coágulos o acodamiento y que el pulmón no se encuentre " atrapado" por una capa de fibrina o tejido tumoral que impidan su reexpansión, aunque esto último es difícil de valorar, tanto a priori como en el momento de la pleuroscopia.

En cuanto a los mecanismos biológicos que llevan a la sínfisis definitiva de ambas hojas pleurales, y su relación con los otros factores mecánicos antes implicados, han constituido desde hace años objeto de investigación.

a. *PERSPECTIVA HISTORICA:*

Los comienzos de la práctica de la pleurodesis se vieron acompañados de intentos de explicar porqué se producía ésta, ya que lo que se conocía hasta entonces era la relación causa-efecto: lesión pleural---sínfisis posterior. Así , en 1927, Steinbach¹¹⁶ encuentra que tras inyectar bacilo tuberculoso intrapleuralmente en animales sensibilizados se producía la adhesión de ambas hojas con obliteración de la cavidad, lo que no ocurría en los no sensibilizados.

Posteriormente , Hanrahan¹¹⁷ estudia la pleura macroscópicamente tras lesionar traumáticamente las dos hojas pleurales, observando que tras la lesión de la pleura visceral se producía una firme adhesión de ambas hojas pleurales, mientras que si se lesionaba la parietal era seguida de una incompleta obliteración pleural, lo que años más tarde corrobora Frankel¹¹⁸. Este autor realiza un estudio, en perros, comparando los efectos sobre la pleura de talco, nitrato de plata, lipiodol y de la pleurectomía parietal, observando que el talco producía un engrosamiento uniforme con gran adherencia de ambas hojas pleurales y al microscopio se ponía de manifiesto una densa fibrosis con

granulomas de células gigantes y moderada infiltración por leucocitos polimorfonucleares (PMN) linfocitos y macrófagos. El resto de agentes sinfisantes empleados daban lugar a adherencias menos densas, aunque la pleurectomía, sin embargo, conseguía también cierta fibrosis de menor intensidad que la provocada por el talco.

Thorsrud¹⁵, en 1965, estudia la reacción de la pleura de conejos ante el aire y diversos agentes sinfisantes, como la Thiotepa y achromicina (tetraciclina), así como ante toxinas bacterianas. Tras provocar un neumotórax en 49 conejos, observa que el aire da lugar a una ligera pleuritis, más pronunciada en pleura parietal, con una fase regresiva inicial a nivel del mesotelio seguida de una fase progresiva con aparición de células polinucleares y restauración del mesotelio, así como proliferación submesotelial de tejido conectivo que puede provocar engrosamiento pleural, con aparición de algunas adherencias. La Thiotepa tuvo una respuesta similar al aire, con formación de mínimas adherencias, al igual que las toxinas bacterianas. Sin embargo, la achromicina fue instilada en 12 animales dando lugar a pleurodesis en un 50% y a formación de adherencias en los otros 6 casos. Macroscópicamente se puso de manifiesto la presencia de fibrina cubriendo ambas hojas pleurales con una adherencia que inicialmente era inconstante pero posteriormente llevó a la fibrosis de ambas hojas pleurales. A nivel microscópico se ponía de manifiesto gran destrucción

inicial con desaparición de células mesoteliales, posteriormente se encontraba la pleura cubierta de una masa de fibrina con infiltración de leucocitos y macrófagos, con posterior proliferación de fibroblastos a las 72 horas hasta llevar finalmente a una fibrosis, a la tercera semana, con adherencia de ambas hojas pleurales.

Los hallazgos histológicos en necropsias de pacientes tratados con *Corynebacterium parvum* como agente esclerosante, en 1978⁵⁹, fueron similares, poniendo de manifiesto que este actuaba como simple irritante y no provocando una respuesta inmunitaria⁶³.

Desde los hallazgos de Thorsrud, quedaban establecidos los hechos macroscópicos que tenían lugar tras la instilación del agente sinfisante, siendo los dos más claros el depósito de fibrina a nivel de ambas hojas pleurales y el proceso celular inflamatorio simultáneo que posibilitaría la posterior fibrogénesis sobre dicho sustrato. Por tanto permitió abrir dos líneas en la investigación de los mecanismos de la pleurodesis, como son el estudio del componente celular que participa en la misma, con sus diferentes funciones y mediadores inflamatorios, y el estudio de los procesos en el delicado equilibrio del sistema coagulación-fibrinolisis que permitieran la formación y mantenimiento del coágulo de fibrina.

b. EL PAPEL CELULAR EN LA PLEURODESIS

En cuanto al desarrollo del estudio del papel de las diferentes células en la fibrogénesis pleural y el diferente papel de cada una de ellas, los últimos años han mostrado unos avances importantes. Diversos modelos experimentales de la inflamación en el espacio pleural se han llevado a cabo, como recogen Antony et al¹¹⁹.

Sahn y Good , en 1981⁷⁷, ponen de manifiesto que tras la instilación de tetraciclinas se produce un exudado con claro predominio de neutrófilos en las primeras 12 horas tras la instilación, con posterior predominio de mononucleares a las 48 horas, sin embargo el papel que estas células desempeñan no queda claro, ya que los mismos autores¹²⁰ habían realizado un experimento mediante la producción con nitrato de plata de neutropenia y el resultado es que, aún en ausencia de neutrófilos en el fluido pleural, se produce la sínfisis tras la instilación de tetraciclinas. Antony¹²¹, en 1987, en un interesante editorial, resume lo hasta entonces conocido y concede gran importancia al papel de los neutrófilos en el logro de la sínfisis pleural, atribuyendo un posible papel modulador a los macrófagos y establece conexiones entre los caminos celulares y biológicos que llevan a la fibrosis pleural, resaltando los hallazgos , hasta entonces escasos, que orientaban hacia un importante

papel de la modulación del sistema coagulación fibrinolisis en el logro de una adecuada sínfisis pleural. Posteriormente esta misma autora y su equipo han puesto de manifiesto el importante papel que el mesotelio juega en la sínfisis pleural tras instilación de tetraciclinas¹²². En la actualidad numerosos estudios se encaminan a conocer el papel de diferentes mediadores en el reclutamiento de células inflamatorias al espacio pleural¹²³, y si los agentes sinfisantes, como las tetraciclinas, intervienen en la liberación y regulación de dichos mediadores¹²⁴. Con la excepción de la pleurectomía, en que la fibrosis se provoca por mecanismos distintos, se está obteniendo suficiente evidencia en los últimos tiempos de que el mesotelio es el organo "diana" sobre el que actua el agente sinfisante, provocando la secreción de una cascada de mediadores de la inflamación que conducen finalmente a la colonización del espacio pleural por fibroblastos y a la activa producción de colágeno.¹²⁵

Cabe destacar que los estudios sobre el mecanismo celular en la pleurodesis se han referido, en la literatura médica existente hasta la actualidad, al uso de tetraciclinas, siendo practicamente inexistentes los estudios referidos al mecanismo por el que el talco produce la sínfisis pleural, aunque probablemente puedan extrapolarse, en parte, los mecanismos de otros agentes.

c. COAGULACION-FIBRINOLISIS EN EL LIQUIDO PLEURAL: SU PAPEL EN LA PLEURODESIS.

Los primeros estudios experimentales sobre el equilibrio coagulación -fibrinolisis endopleural y su posible participación en los procesos de fibrosis pleural se deben, en 1978, a Good et al¹²⁶, los cuales instilan en seis conejos turpentina, y en otros dos suero salino, estudiando los cambios que se producían en el líquido pleural en determinados parámetros de la coagulación y fibrinolisis, como son fibrinógeno, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina y actividad fibrinolítica mediante determinación de tiempo de fibrina y de lisis de euglobina. Los resultados ponían de manifiesto que en los casos en que se instiló turpentina se producía una clara activación de la coagulación con aumento del fibrinógeno y acortamiento de los tiempos de coagulación así como ausencia de actividad fibrinolítica, todo ello en relación a la formación de adhesión pleural, lo que implicaba que estos hallazgos jugaban un importante papel en la misma. Tras este experimento, este mismo grupo demuestra que la pleurodesis experimental inducida con tetraciclinas fracasa si se añade al espacio pleural un fibrinolítico, uroquinasa¹²⁷. En este experimento instilan Tetraciclinas en nueve conejos, posteriormente cinco reciben uroquinasa endopleural y cuatro

suero salino y los resultados ponían de manifiesto que tras la instilación de tetraciclinas existía en pleura una actividad fibrinolítica del 10-15% de lo habitual, y que la adición de uroquinasa daba lugar a un pico de actividad fibrinolítica a los 15 minutos con vuelta a la normalidad en 3-6 horas. Además en ambos grupos la adición de uroquinasa in vitro incrementó 10 veces su actividad fibrinolítica, poniendo de manifiesto la existencia de plasminógeno en el líquido pleural. La instilación de uroquinasa provocó el fracaso de la pleurodesis en 4/5 de los casos, frente a sólo un fracaso de la pleurodesis de los 4 conejos del grupo control. Similar experimento realizan posteriormente¹²⁸ añadiendo un anticoagulante (heparina) al espacio pleural, logrando que fracasase igualmente la pleurodesis.

Más recientemente, Idell¹²⁹ y colaboradores han comprobado cómo existe un distinto estado en el equilibrio coagulación fibrinólisis endopleural en diversos tipos de derrames pleurales, de tal forma que los exudados tienen un incremento en la coagulación y descendida la actividad fibrinolítica. Para ello estudiaron 36 pacientes con derrame pleural, los cuales eran exudados neoplásicos 21, paraneumónicos 4, empiemas 3 y trasudados con origen en fallo cardíaco congestivo en 8. En los exudados encontró un incremento de la actividad procoagulante a expensas de la activación tisular. En los trasudados existía un incremento de la actividad fibrinolítica, secundario al aumento de



activador de plasminógeno tisular y uroquinasa. Sin embargo, en los exudados existía una actividad fibrinolítica descendida, pero no por descenso del plasminógeno, sino por inhibición del activador del plasminógeno a través del PAI-1 y 2 (inhibidor del activador del plasminógeno), cuyos niveles se encontraban muy por encima de los valores normales en plasma. Por todo ello estos autores concluyen que las alteraciones en el equilibrio coagulación fibrinolisis promueven el depósito de fibrina que se asocia a la lesión de la pleura.

De forma paralela a estos estudios, Agrenius¹³⁰ y su equipo han demostrado que existe una disminución en la actividad fibrinolítica endopleural tras la instilación de quinacrina para el tratamiento del derrame pleural maligno. Para ello estudian 10 pacientes con derrame pleural maligno, a los cuales se les realiza pleurodesis con quinacrina, a través de tubo de drenaje, 24 horas después de la toracoscopia y colocación del mismo. Determinan en todos ellos los niveles de plasminógeno, alpha-2 antiplasmina, inhibidor del activador del plasminogeno (PAI-1) y Dímero-D que es un producto de la lisis de fibrina. Encuentran que tras colocar el tubo de drenaje endotorácico se elevan los niveles de PAI-1, pero sobre todo alcanzan un pico tras la instilación de quinacrina, con un mínimo descenso posterior, lo contrario sucedía con el Dímero-D que descendía tras la colocación del tubo e instilación de quinacrina. Sin embargo

ni el plasminógeno ni alfa-2-antiplasmina mostraron apenas modificaciones respecto a sus niveles basales. Estos resultados llevan a estos autores a plantear la hipótesis de que en los derrames pleurales malignos existen incrementos en la actividad tanto fibrinolítica como coagulativa, encontrándose en equilibrio y es el decrecimiento de la actividad fibrinolítica, provocada por la inflamación que causa el agente sinfisante, lo que permite que se deposite fibrina entre ambas hojas pleurales con la posterior sínfisis. Además, a pesar del reducido número de casos, intuyen que los resultados obtenidos tras la simple colocación de tubo de drenaje, en los cuales en una alta proporción se produce pleurodesis^{54,89}, podrían ser debidos al mismo mecanismo. Estos mismos autores han demostrado posteriormente el incremento de la actividad coagulativa en la pleura tras la colocación de un tubo de drenaje y posterior instilación de quinacrina¹³¹. Para ello estudian 11 pacientes con derrame pleural maligno a los que les realizan pleurodesis con quinacrina, determinando distintos parámetros de la coagulación desde el momento de la toracoscopia y posteriormente. Así, observan que existe un aumento de actividad de trombina y de fibrinopéptido A desde la colocación del drenaje y tras la instilación de quinacrina tiene lugar su máximo pico. Además encuentran una activación de las plaquetas cuyo significado no queda claro. Para estos autores estos experimentos refuerzan su hipótesis¹³⁰, según

la cual existe un equilibrio coagulación fibrinolisis endopleural en los derrames pleurales malignos, que se rompe tras la instilación del agente sinfisante, dando lugar a la formación de fibrina y posterior fibrosis. Sin embargo estos experimentos adolecen de determinados problemas, como son el carecer de grupo control y el haber sido realizados en un escaso número de pacientes, sin tener en cuenta además otra serie de aspectos que pueden influir en los sistemas enzimáticos implicados en el equilibrio coagulación - fibrinolisis como son la extensión de las lesiones malignas y el pH pleural¹⁰³.

En otra línea, recientes estudios han puesto de manifiesto que la existencia de una red de fibrina entre ambas hojas pleurales es necesaria para que los fibroblastos proliferen a dicho nivel con la consiguiente fibrosis¹³². Estos hallazgos junto a la constatación por Donaldson¹³³ de que las células mesoteliales pueden participar en la regulación de la fibrinolisis a nivel endopleural, con modificaciones en su actividad tras contactar con determinados minerales como el asbesto, y de que el mesotelio tiene capacidad de producir PAI-1^{134,135}, establecen los principios de la existencia de una estrecha interrelación entre los mecanismos celulares y bioquímicos que tienen lugar en la pleura, y que están aún por esclarecer.

En la actualidad, como hemos visto, se va abriendo una luz para el conocimiento de los mecanismos que intervienen, tanto a nivel mecánico como biológico, en la consecución de la pleurodesis en derrames pleurales malignos, permaneciendo aún en la oscuridad innumerables detalles. De todas formas muchas de estas investigaciones están siendo realizadas a nivel de experimentación animal exclusivamente, y las realizadas estudiando líquidos pleurales malignos en humanos son escasas y con pocos pacientes, no existiendo aún resultados determinantes que permitan variar la actitud terapéutica actual y ni siquiera datos referentes al papel que juega el talco en la consecución de la pleurodesis, ni su influencia en los mecanismos de coagulación -fibrinólisis a nivel endopleural.

D. COAGULACION - FIBRINOLISIS.

CONCEPTOS BASICOS.

Tanto la coagulación como la fibrinólisis constituyen un proceso activo. Si consideramos la dinámica de la formación del trombo y su lisis se evidencia que desde el momento en que se forma un trombo de fibrina se encuentra expuesto a dos reacciones, el crecimiento debido a la coagulación y la destrucción debida a la fibrinólisis; dependiendo de cual sea el balance entre ambos sistemas tendrá lugar uno u otro proceso. Brevemente expondremos una serie de puntos de interés de ambos sistemas.

1. COAGULACION

Si bien , como ya hemos comentado, la hemostasia representa un balance entre la coagulación y la fibrinólisis, cada uno de estos procesos es regulado individualmente mediante un elaborado conjunto de controles.

La activación de la coagulación puede tener lugar por dos vías^{136,137} (Fig.1): la intrínseca por activación del factor de contacto del plasma y la extrínseca a través de un factor tisular o tromboplastina tisular, que se trata de una lipoproteína de membrana, la cual aparece ante una serie de estímulos (como deformación mecánica) en el caso de los fibroblastos, o exposición a linfocinas en el caso de monocitos y células endoteliales. Esta última vía se salta una serie de reacciones de la vía intrínseca, dando lugar a una rápida generación de trombina. La coagulación da lugar a

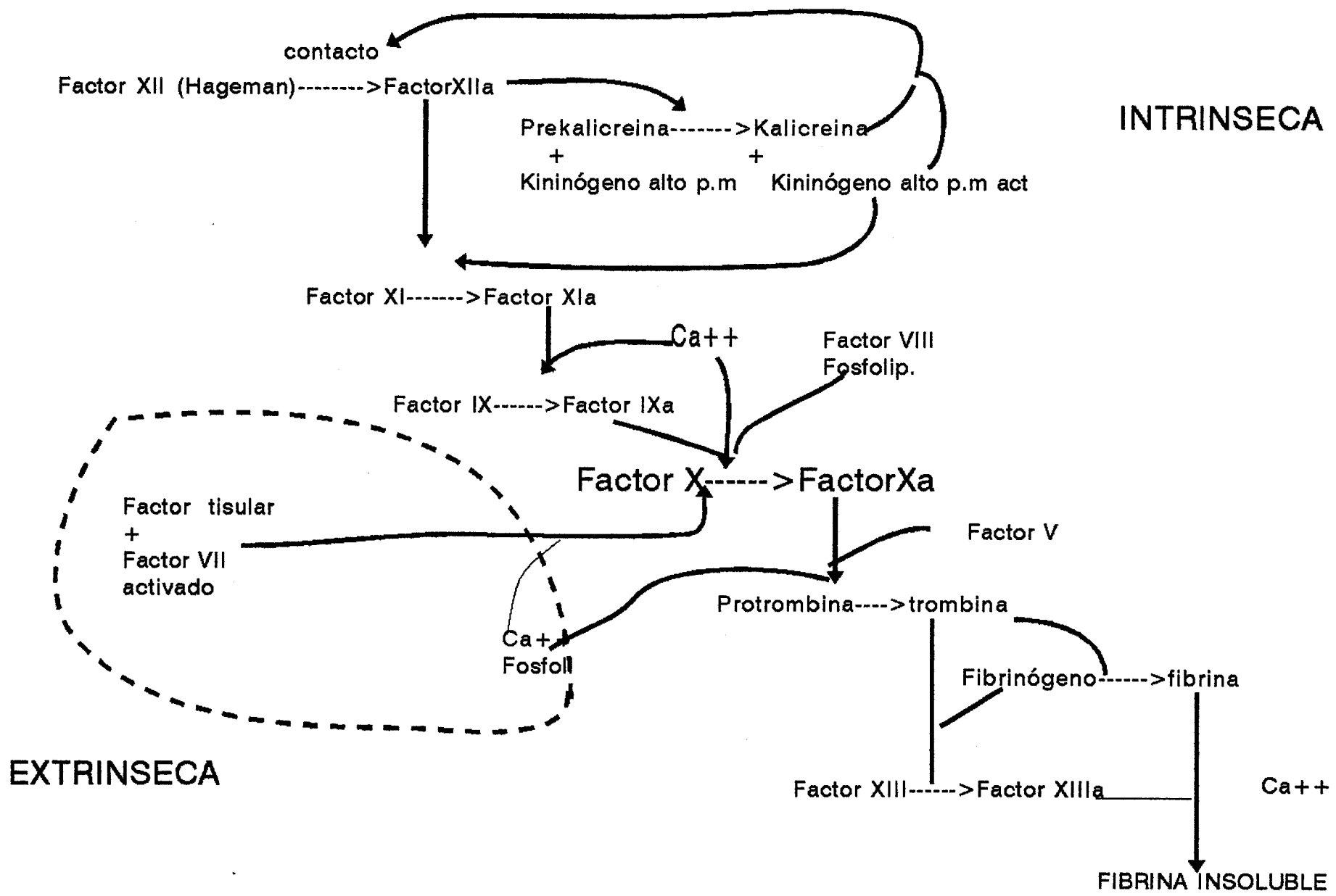


Fig.1 VIAS DE COAGULACION

la formación de un armazón de proteína, el coágulo de fibrina, que controla la hemorragia y sirve como nido de crecimiento subsecuente de células con reparación de tejidos.

Los mecanismos naturales que controlan la coagulación¹³⁸ actúan interfiriendo a nivel de uno o varios pasos de la cascada de coagulación. Así tenemos los sistemas:

a. Heparan /antitrombina: El heparan es un mucopolisacárido que se localiza en la membrana plásmática de células endoteliales y la Antitrombina III (AT-III) circula por la sangre. Ambas se unen a nivel de la membrana de la célula endotelial y las moléculas de AT-III resultantes se unen e inactivan factores de la coagulación serinproteasas (factores XII, XI, IX, X y II activados). La heparina es similar al heparan, pero hace más activa a la antitrombina III. Existe además un cofactor II de la heparina que, activado por ésta, complementa la acción de la AT-III en su fijación e inactivación de la fibrina.

b. Proteína C/proteína S: Este mecanismo de control permite que la trombina, que es un promotor de la formación del coágulo, se transforme en activador de un mecanismo anticoagulante. Si la trombina supera la capacidad inhibidora de la AT-III, se une a la trombomodulina, donde se rodea de proteína C, adquiriendo así capacidad de escindir y activar a la proteína C. Esta proteína C, una vez activada, se une a la proteína S, que se encuentra en la superficie de las células endoteliales, y el complejo así formado proteoliza

los dos cofactores de la coagulación no serinproteasas , el Va y el VIIIa. Además la proteína C activa, escinde el inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno (PAI-1), y también inactiva al PAI-3, con lo que promueve la fibrinólisis.

c. Inhibidor de la coagulación asociado a lipoproteínas:

Es un inhibidor de la vía extrínseca de la coagulación.

Todos estos mecanismos permiten que, una vez activada la coagulación en un área de daño, esta activación pueda ser amortiguada y se asegure que no escapen factores activados y ocasionen trombosis en sitios distantes.

2.FIBRINOLISIS

Los conocimientos sobre el sistema y regulación de la fibrinólisis son relativamente recientes, su estudio se ha desarrollado desde el final de la década de los cuarenta¹³⁹. La fibrinólisis consiste básicamente en la solubilización de la fibrina insoluble. Ello es llevado a cabo por una enzima proteolítica no específica, la plasmina. Esta enzima, no sólo degrada la fibrina en múltiples fragmentos, sino que también degrada al fibrinógeno en fragmentos X,Y,D, E, factores V y VIII de la coagulación, fibronectina y otras proteínas. La plasmina procede de un precursor, el plasminógeno, que se encuentra en la superficie del coágulo de fibrina. El proceso se inicia, pues, con la aparición de un activador del plasminógeno en la proximidad del coágulo de fibrina. El grado de fibrinólisis dependerá, en gran parte, de las concentraciones de activador y de plasminógeno. Al igual que en la coagulación, existen dos vías de activación del plasminógeno a plasmina: la intrínseca, en la que todos los componentes están presentes en la sangre, y la extrínseca, procedente de los tejidos (Fig.2). El sistema intrínseco parece jugar un papel importante en áreas de inflamación y cuando las lesiones vasculares son extensas, como en el caso del shock séptico. El sistema extrínseco parece ser, sin embargo, el principal regulador de la fibrinólisis.

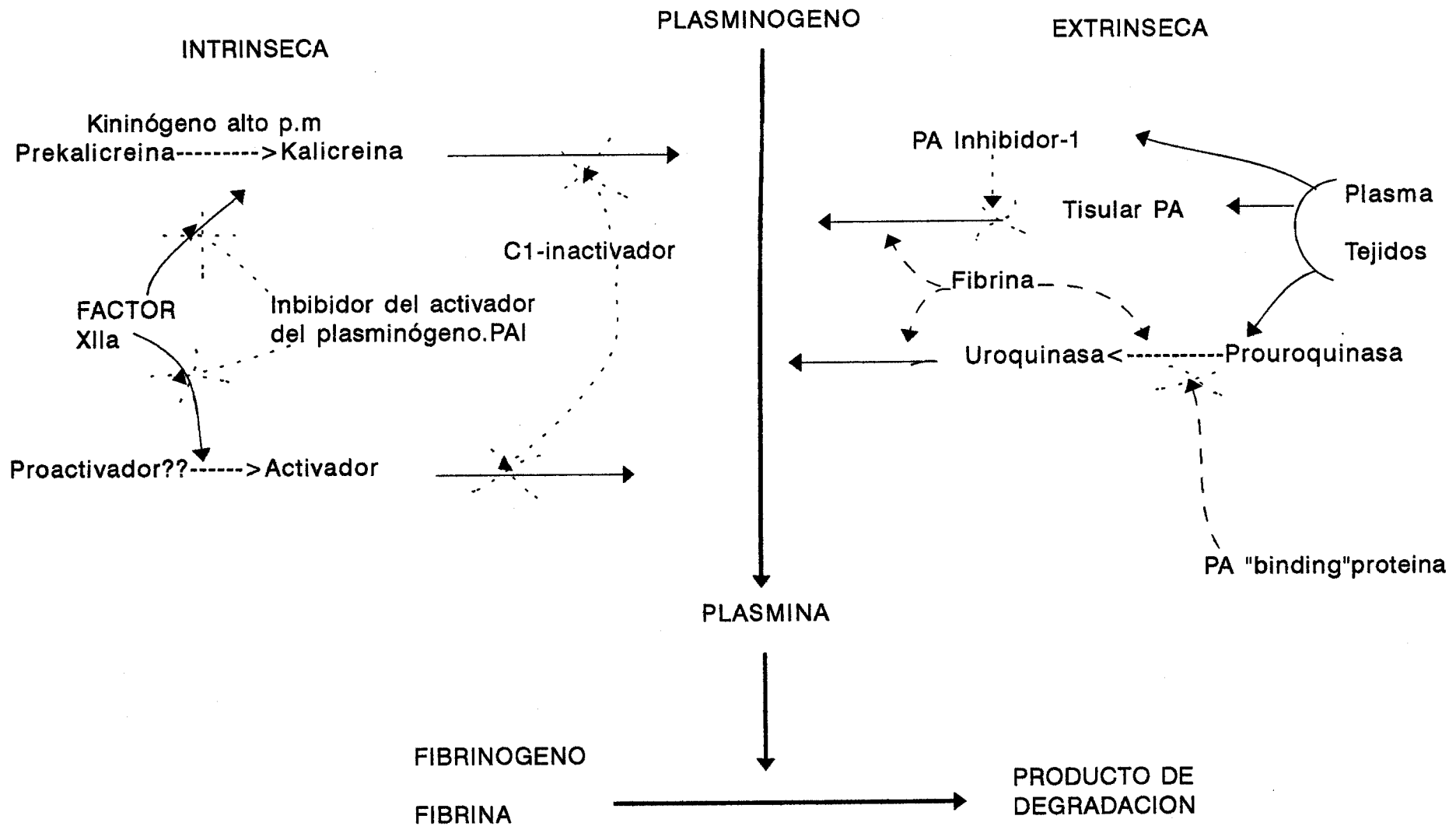


Fig.2 MECANISMOS DE FIBRINOLISIS

En la vía extrínseca¹³⁶ el plasminógeno se desdobra por la acción de dos posibles activadores: activador del plasminógeno tisular (TPA) y uroquinasa. El TPA se secreta de forma activa y la uroquinasa en forma de un precursor algo activo, la prouroquinasa. Entre los activadores de la prouroquinasa está la plasmina.

Dada la poca especificidad de la plasmina, su generación esta cuidadosamente regulada por una serie de mecanismos como:

a. Sus propios sustratos.

b. Alfa-2-antiplasmina y alfa-2-macroglobulina:

La alfa-2-antiplasmina se une e inactiva con rapidez a la plasmina, mientras que la alfa-2-macroglobulina lo hace con menor celeridad. La alfa-2-antiplasmina circula por el plasma y también forma enlaces cruzados, junto con la fibronectina, en los polímeros de fibrina, en donde parece que cumple el papel de asegurar que la plasmina no escinde los polímeros de fibrina con demasiada rapidez¹³⁸.

c. Mecanismos de síntesis y secreción de activadores e inhibidores del plasminógeno a nivel celular:

Se conocen varios inhibidores del TPA¹³⁸. Entre estos destaca el PAI-1, que es secretado por las células endoteliales- la fuente del propio TPA-, además de por

fibroblastos , células del musculo liso y por el mesotelio^{134,135}. El PAI-1 se une al TPA formando complejos enzimáticamente inactivos, y es separado del TPA por la acción de la proteína C activada. En la secreción de PAI-1 se ha demostrado la participación del TPA, mediante un mecanismo de feed-back, de tal forma que el TPA induce la síntesis de PAI-1 en células endoteliales¹⁴⁰ y en fibroblastos,¹⁴¹ se conoce además que para dicha inducción no es imprescindible el sitio serín-activo del TPA.¹⁴²

Otros inhibidores son los PAI-2, PAI-3 y PAI-4. El PAI-2 es secretado por monocitos y macrófagos y , durante el embarazo , por la placenta. El PAI-3 se sintetiza en las células hepáticas y se encuentra en plasma y orina. Afecta , sobre todo, a la actividad fibrinolítica mediada por la uroquinasa. Este PAI-3 es idéntico al inhibidor natural de la proteína C activada. Por tanto el PAI-3 está implicado en el control tanto de la coagulación como de la fibrinólisis. El PAI-4 se encuentra en fibroblastos, células miocárdicas y hepatocitos, siendo indetectable en sangre.

d.Presencia de estructuras sobre la superficie celular, receptores específicos:

A nivel de diversas células existen receptores específicos¹⁴³, capaces de interaccionar con los principales componentes del sistema fibrinolítico. Así, en los últimos años se ha descrito la existencia de receptores celulares

para el plasminógeno, la uroquinasa y el TPA.

El receptor de la uroquinasa parece tener como papel fisiológico potenciar la transformación de plasminógeno en plasmina, pero también participa en el catabolismo del complejo formado por la uroquinasa-PAI-1.

El receptor del plasminógeno, que se encuentra en gran número en linfocitos y monocitos, potencia el efecto activador del plasminógeno por la uroquinasa unida al receptor de la misma, además la plasmina generada sobre la superficie celular no puede ser inhibida por la alfa-2-antiplasmina. Ello dota a las células de una capacidad proteolítica importante, de tal forma que en función de determinados estímulos las células pueden modular el número de receptores de plasminógeno facilitando la adhesión de las células a membranas extracelulares, mediante un aumento inicial y posterior disminución. Esto parece mimetizar el proceso de diseminación de las células malignas.

Los receptores del TPA pueden ser de varios tipos, desde tener una simple función catabólica, a nivel hepático, hasta moduladora de su actividad. Así, existen en células endoteliales y hepáticas receptores de TPA que se corresponden con el PAI-1, y otros receptores en las células monocíticas que aumentan la eficacia del TPA en la activación del plasminógeno y, además, sobre la superficie celular es posible generar plasmina por el TPA incluso en ausencia de fibrina.

El conocimiento del comportamiento celular en la fibrinolisis , constituye actualmente un campo de investigación de enorme trascendencia y que puede , en un futuro, ayudar a comprender definitivamente la interacción entre procesos bioquímicos y celulares que tiene lugar en el espacio pleural tras la pleurodesis y que aún permanecen sin esclarecer.

**II. PLANTEAMIENTO DEL
PROBLEMA:
HIPOTESIS Y OBJETIVOS**

El aumento en la frecuencia de aparición de derrames pleurales de etiología maligna en la práctica clínica, y la evidente necesidad de aportar un tratamiento que palie la sintomatología clínica en estos casos, mejorando la calidad de vida del paciente neoplásico, ha permitido el desarrollo de múltiples procedimientos terapéuticos. De ellos el más aceptado, en la actualidad, lo constituye la pleurodesis.

Respecto a la técnica de pleurodesis y al agente sinfisante de elección, existe un amplio debate desde hace años en la literatura médica. En todo caso, parece claro que las dos alternativas más utilizadas son la realización de una toracoscopia con aplicación de talco como agente sinfisante tras la valoración de la cavidad pleural y la instilación de tetraciclinas a través de un tubo endotorácico sin necesidad de toracoscopia. La elección del talco como agente sinfisante va abriéndose terreno, no obstante, debido a los buenos resultados obtenidos con el mismo, que incluso se han puesto de manifiesto en recientes estudios comparativos y a la próxima desaparición de las tetraciclinas del mercado. La realización de toracoscopia para su aplicación, a pesar de ser conveniente, no es imprescindible, pues se puede realizar la pleurodesis con talco pulverizado a través de un tubo de drenaje tras extraer todo el líquido pleural y colapsar el pulmón.

Tanto con el uso de tetraciclinas como de talco se ha podido evidenciar que existen una serie de factores y características individuales en los derrames que pueden determinar el resultado de la pleurodesis, como son fundamentalmente el pH, glucosa, LDH y extensión de las lesiones pleurales. Sin embargo la ausencia de uniformidad en los resultados, incluso cuando se usa rigurosamente la misma técnica, sugiere la existencia de otros factores no conocidos.

1. HIPOTESIS DE TRABAJO

Partiendo del conocimiento de que existen una serie de requisitos, tanto mecánicos como biológicos, para el logro de una adecuada pleurodesis, parece deducirse que tras la aplicación de una correcta técnica de pleurodesis, esta debería de lograrse en el 100% de los casos, siempre que:

- a) El agente sinfisante se distribuya homogéneamente.
- b) Se consiga una adecuada reexpansión pulmonar.
- c) Se mantengan presiones intrapleurales negativas a niveles adecuados y durante el tiempo necesario.
- d) Se produzca la formación de adherencias difusas con organización posterior de fibrosis.

Esta última condición, biológica, implica la formación de fibrina, entre ambas hojas pleurales, que sirva de lecho para la posterior fibrogénesis. Dado que estudios recientes demuestran la existencia de un distinto estado en el equilibrio coagulación-fibrinólisis endopleural en diversos tipos de derrames pleurales, y que en derrames malignos existe una alta actividad fibrinolítica, que desciende tras la colocación de tubo de drenaje y pleurodesis con quinacrina, con un aumento de la actividad coagulativa, planteamos que el fracaso terapéutico de la pleurodesis se produce por un inadecuado desbalance en el sistema de coagulación -fibrinólisis endopleural. En suma, nuestra hipótesis es que para que se produzca la pleurodesis debe predominar la coagulación, mientras que los casos de fracaso de la pleurodesis se deberían a un predominio de la actividad fibrinolítica.

Básicamente el mecanismo de pleurodesis consistiría en: La acción del agente sinfisante, y no sabemos hasta qué grado el trauma ocasionado por la colocación del drenaje, producirían un aumento de la coagulación con una posible inhibición de la fibrinólisis, dando lugar a la formación del retículo de fibrina con la posterior fibrogénesis (Fig.3).

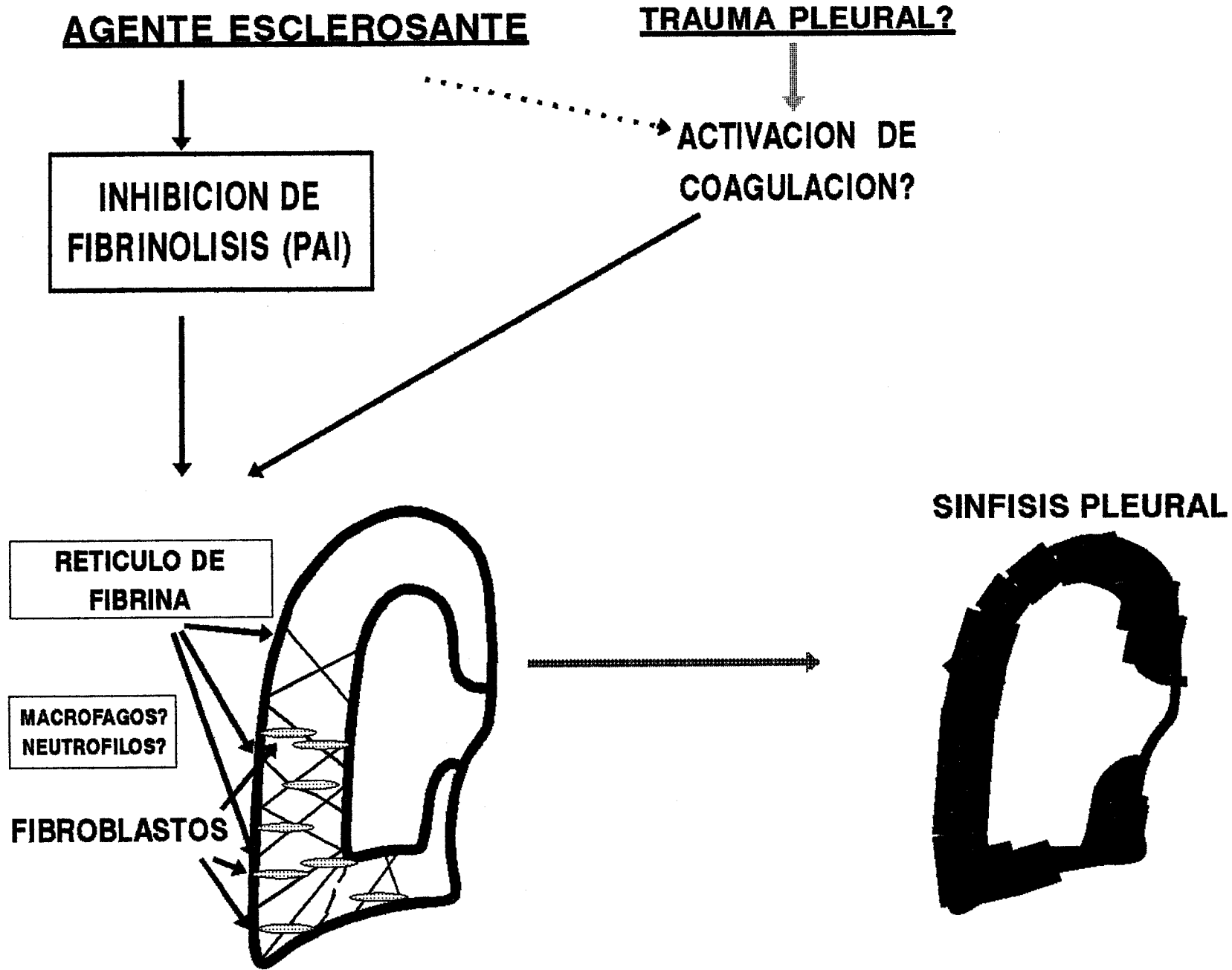


FIG.3 HIPOTESIS DEL MECANISMO DE PLEURODESIS

2.OBJETIVOS

Partiendo de la hipótesis anteriormente expuesta, nos planteamos como objetivos de este estudio:

a.La investigación del equilibrio coagulación -fibrinólisis en el espacio pleural, con especial estudio de las relaciones entre extensión de lesiones tumorales intrapleurales y actividad fibrogénica-fibrinolítica.

b.El estudio de la influencia del talco , como agente sinfisante, y del tubo de drenaje endopleural sobre el equilibrio coagulación-fibrinólisis en el espacio pleural.

c.Analizar la posible asociación de un aumento de la actividad fibrinolítica endopleural con el fracaso de la pleurodesis con talco.



III. MATERIAL Y METODOS

1. SELECCION DE LOS PACIENTES

Durante un período de tres años, de Mayo de 1991 a Mayo de 1994, hemos realizado consecutivamente toracoscopia a un total de 104 pacientes, con edades comprendidas entre 37 y 83 años , con una media de 63 ± 1 (media \pm error estandar). Ochenta y uno de ellos, 43 varones y 38 mujeres, fueron sometidos, durante la toracoscopia, a pleurodesis con talco: "GRUPO TALCADOS". Se talcaron aquellos pacientes con derrame pleural recidivante con o sin diagnóstico previo de malignidad, y los pacientes con derrame pleural de etiología incierta y que macroscópicamente presentaban características de malignidad. De estos 77 tenían un derrame pleural maligno, sintomático, de diversos orígenes histológicos, y cuatro presentaban un derrame pleural de etiología benigna, pero recidivante (Tabla 4). A los otros veintitres pacientes, 17 varones y 6 mujeres, que presentaban un derrame pleural, no recidivante, de etiología no filiada tras realizar estudio previo exhaustivo, y que durante la toracoscopia no presentaban características de malignidad macroscópicamente, no se les realizó pleurodesis, y fueron incluidos como "GRUPO CONTROL". De estos, siete tenían un derrame pleural de etiología maligna y dieciseis de etiología benigna (Tabla 5).

TABLA 4:**ETIOLOGIA DEL DERRAME EN PACIENTES TALCADOS.**

NEOPLASICO- - - - -	-77
.Pulmón:	
.Adenocarcinoma.....	11
.Epidermoide.....	8
.Microcítico.....	3
.Células claras.....	1
.Pleura:.....	13
.Mama:.. ..	11
.Origen digestivo:.....	7
.Ovario:.....	4
.Riñón:.....	4
.Linfoma:.....	3
.Ependimoma:.....	1
.Condrosarcoma:.....	1
.Origen desconocido:.....	10
NO NEOPLASICO:- - - - -	4
.Insuficiencia cardíaca:.....	3
.Cirrosis hepática:.....	1

TABLA 5:**ETIOLOGIA DEL DERRAME EN PACIENTES NO TALCADOS**

NEOPLASICOS:- - - - - 7

.Pulmón:.....4

.Tiroides:.....1

.Riñón:.....1

.Linfoma:.....1

NO NEOPLASICOS:- - - - - 16

.Pleuritis crónica inespecífica...7

.Insuficiencia cardíaca.....4

.Tuberculosis.....2

.Síndrome nefrótico.....1

.Síndrome de Pseudo-Meigs.....1

.Amiloidosis.....1

2. TECNICA TORACOSCOPICA

a. Equipo explorador:

Todas las toracoscopias fueron realizadas por el mismo equipo de exploradores. Se utilizó un toracoscopio Wolf de 10mm con una sola entrada y canal para toma de muestras, además de una fuente de luz fría con doble cable de fibra óptica. Se conectó cámara de vídeo al toracoscopio, con grabación de imágenes en todas las exploraciones.

b. Preparación del paciente:

En todos los casos el paciente fue informado previamente de la técnica a la que iba a ser sometido. Se disponía en todos ellos de ECG, analítica general (glucosa, iones, proteinograma y bioquímica hepática), estudio de coagulación y gasometría arterial.

Como premedicación se utilizó 1 mg i.m de atropina más 25-50mg i.m de dolantina 30 minutos antes de la toracoscopia, a los que se añadían otros 50 mg de dolantina en perfusión i.v lenta antes y durante el talcaje.

c. Realización de la técnica:

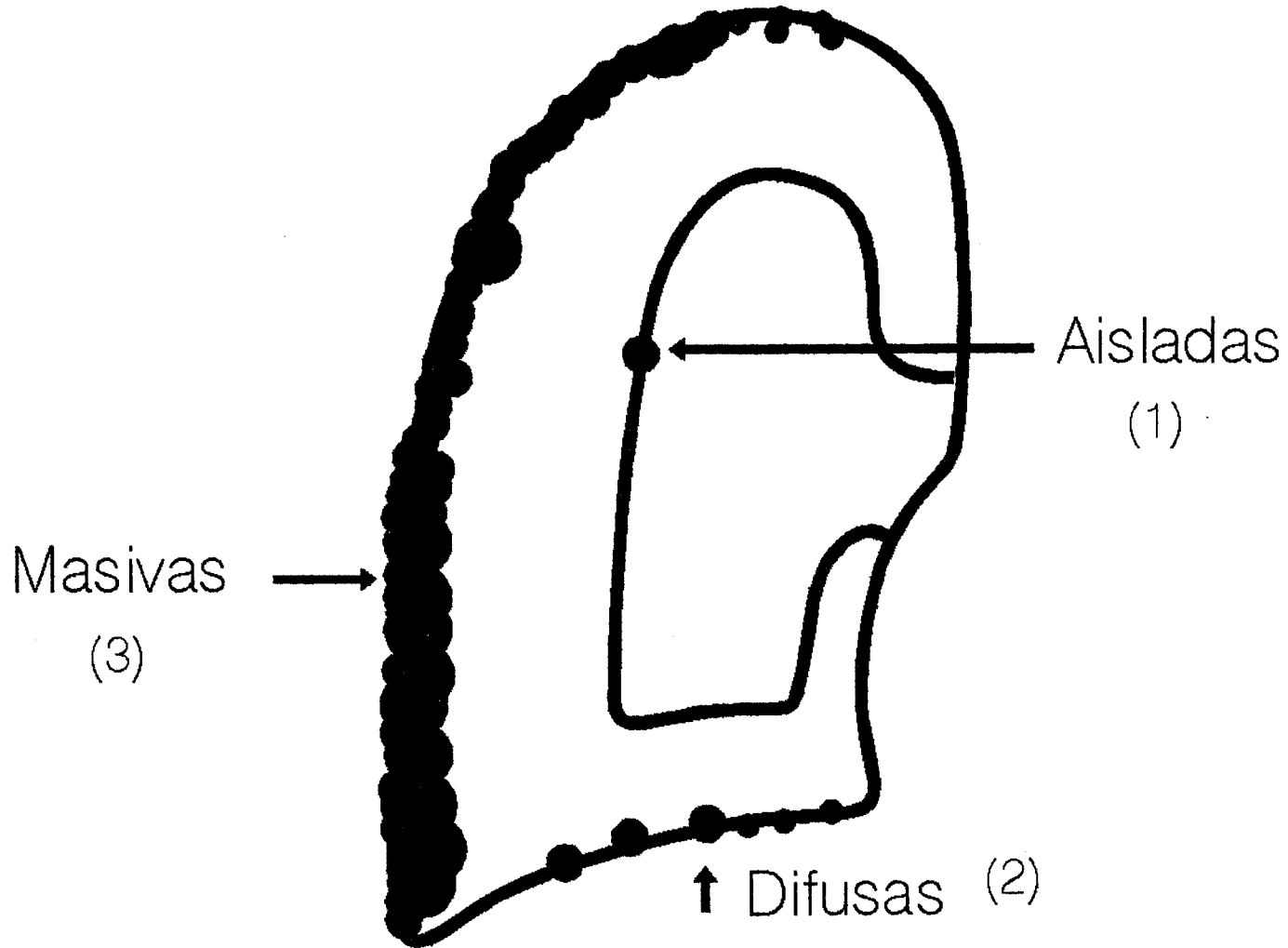
La técnica se efectuó según lo estandarizado por nuestro grupo, y publicado previamente.^{9,103}

Con el paciente en decúbito lateral, y tras la instilación de anestesia local, se procede a la introducción del trocar. La anestesia local, cuidadosamente realizada por planos, se realiza con mepivacaina al 2% sin vasoconstrictor. En especial se procura una anestesia efectiva a nivel de los nervios intercostales, además de piel y tejido subcutáneo. El trocar del toracoscopio se introduce entre el cuarto y séptimo espacio intercostal, en la línea axilar anterior, media o posterior. Previamente a la introducción del trocar se ha tomado una muestra de líquido pleural. Una vez introducido el trocar en cavidad pleural, se procede a la aspiración del líquido pleural de forma intermitente, dejando entrar aire pasivamente y permitiendo el colapso pulmonar.

En todos los casos se anotó la cantidad de líquido aspirado, su aspecto, grado de colapso pulmonar conseguido -parcial o total- y grado de adherencias pleurales. Asimismo se recogieron las características, localización y extensión de las lesiones pleurales que se hallaron y las zonas donde se tomaron biopsias, las cuales se someten siempre a estudio histológico y microbiológico.

Las lesiones se clasificaron en aisladas -1 punto-, difusas -2 puntos- y masivas -3 puntos- en cada una de las tres zonas pleurales: costal, visceral o diafragmática. De este modo el total de las lesiones se cuantificó entre 0 y 9 puntos (Fig 4), según está descrito previamente por nuestro grupo^{31,103,144}.

CUANTIFICACION DE LESIONES



PUNTUACION TOTAL (en este ejemplo) = 6

Fig.4

Tras la exploración de la cavidad pleural y la toma de muestras biópsicas se procedió a realizar pleurodesis con talco en aquellos pacientes que cumplían las características descritas previamente: sospecha macroscópica de neoplasia, neoplasia previa confirmada y casos recidivantes.

La pleurodesis se llevó a cabo con talco en polvo, puro y estéril, preparado en la farmacia de nuestro hospital. El volumen de talco empleado osciló entre 8 y 12 cc.

Finalizado el talcaje, o tras la exploración en los casos en que éste no se realizó, se colocó un tubo endopleural Argyle nº 28, con varios orificios suplementarios. El drenaje fue conectado a un sistema de aspiración continua. La pauta de aspiración se reguló según la situación general del paciente y el estado del pulmón. En general seguimos una pauta progresivamente creciente, comenzando por drenaje subacuático, sin aspiración, las tres primeras horas, y gradualmente se aumentan 5 cm de H₂O cada tres horas, hasta un máximo de 30-40 cm de H₂O. El drenaje se mantuvo hasta que se comprobó, clínica y radiológicamente, la reexpansión pulmonar y el total de volumen de líquido drenado por día no superaba los 100 cc. En todos los casos se realizó control radiológico tras la retirada del tubo.

3. VALORACION DE RESULTADOS:

Una vez realizada la toracoscopia, con o sin talcaje, los pacientes fueron revisados al mes de la exploración y cada tres meses hasta el fallecimiento , salvo en casos de pérdida en el seguimiento.

Los resultados, del talcaje y de la sínfisis pleural en los casos control, se evaluaron siempre a partir del mes de realización de la técnica. Se consideraron como " BUEN RESULTADO " aquellos pacientes en los que no hubo evidencia radiológica de derrame pleural a lo largo del seguimiento del mismo. Como "MAL RESULTADO" se incluyeron aquellos casos en que se requirió toracocentesis, en algún momento del seguimiento, tras la técnica toracoscópica o existió la evidencia radiológica de recidiva, aunque no necesitaran ulteriores toracocentesis. Los resultados de la pleurodesis se consideraron "NO VALORABLES" en los casos de fallecimiento antes de transcurrido un mes de la toracoscopia y en los de pérdida en el seguimiento.

4. DISEÑO DEL ESTUDIO:

a. MUESTRAS:

A todos los pacientes les fue asignado un número clave, para identificación de las muestras obtenidas. Para el estudio se tomaron muestras, siempre que existiese líquido pleural, en las siguientes etapas:

(1) Inmediatamente antes o tras la introducción del trocar:

La muestra se extrajo a través de jeringa, o mediante sonda fina de aspiración selectiva por la vaina del toracoscopio. Esta muestra se denominó "BASAL", y se le asignó la letra "J" para su posterior diferenciación en el almacenamiento y procesado.

(2) Tras la toma de biopsias pleurales:

Se denominó "POSTBIOPSIA" e identificó como " B'".

(3) A las tres horas de realizada la exploración:

Extraída mediante jeringa conectada a tubo endotorácico. Se le asignó la letra "T2" en los pacientes talcados y "B2" en los casos control.

(4) A las 24 horas de realizada la exploración:

Se le asignaron las letras "T3" y "B3" de igual forma.

(5) A las 48 horas de realizada la exploración :

Se le asignaron las letras "T4" y "B4".

(6) En caso de recidiva en las sucesivas revisiones:

Se denominó "RECIDIVA" y se les asignó la letra "D" seguida del número de días posttoracoscopia.

b.VARIABLES A DETERMINAR:

En todas las muestras las variables a determinar fueron las siguientes:

-Estudios sistemáticos en líquido pleural:

- .Ac.láctico
- .Glucosa.
- .pH
- .Recuento celular
- .LDH
- .Proteínas totales.

-Variables de coagulación-fibrinólisis en líquido pleural:**(a) Parámetros de coagulación->**

Complejo trombina-antitrombina (TAT).

(b) Parámetros de fibrinólisis->

Complejo Dímero-D.

(c) Inhibidores de fibrinólisis->

Inhibidor del factor de activación del plasminógeno (PAI-1).

(d) Índices de fibrinólisis y de coagulación-fibrinólisis.

c. PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS:

Tras su obtención, la cantidad necesaria de las muestras se envió para la determinación de parámetros sistemáticos al laboratorio central de nuestro hospital. Las determinaciones se realizaron mediante autoanalizadores. La muestra de líquido pleural donde se midió el pH fue transportada bajo condiciones anaerobias y a baja temperatura en una jeringa lavada con heparina, procesándose de modo similar a la gasometría arterial.

El resto de la muestra fue introducida en tubos estériles siliconados conteniendo citrato de sodio en una proporción 1:5, respecto a la cantidad de muestra, y se mantuvieron en nevera a 4° C. Inmediatamente, en un periodo inferior a 45 minutos desde su extracción fueron centrifugadas a 500 x g durante 10 minutos. Posteriormente los sobrenadantes se alicuotaron y se congelaron a -70°C. Para ello se utilizaron criotubos siliconados, convenientemente identificados con las iniciales del paciente, su número y letra de la muestra correspondiente. El botón celular se procesó para otros estudios que se encuentran aún en realización. En un periodo no superior a los 12 meses, desde el momento de la congelación, se realizaron las determinaciones analíticas del sistema coagulación fibrinólisis, mediante las técnicas siguientes:

(1) Determinación de PAI-1.

La actividad PAI-1 fue determinada según la técnica de Stief et al¹⁴⁵, modificada. El principio en el que se basa lo esquematizamos de la siguiente forma:

1. Uroquinasa + muestra ----> complejo PAI-uroquinasa +
uroquinasa residual.
2. Plasminógeno + uroquinasa residual ----> plasmina.
3. Cromógeno + plasmina --> lectura a 405 nm de la
concentración de plasmina.

En suma, mediante una serie de pasos, el PAI de la muestra se inactiva con uroquinasa, que se le añade en una cantidad conocida. La actividad uroquinasa que queda libre permite la transformación del plásmínogeno en plasmina, en una concentración que será directamente proporcional a la uroquinasa residual e inversamente proporcional a la actividad PAI de la muestra. La actividad PAI en la muestra se expresa en unidades de inhibición de la uroquinasa (U/ml).

Para esta determinación se utilizó un Chromotimer System de Behringwerke AG (Marburg, Alemania), usando como reactivos Kits-Berichrom PAI de Behringwerke AG. En los casos en que los niveles medidos superaban los límites de detección, las muestras se diluyeron con plasma libre de PAI suministrado por la misma casa.

(2) Determinación de Dímero-D.

El Dímero-D, un producto final de la fibrinólisis, es un marcador de dicho proceso^{146,147}. Fue determinado mediante un enzimoimmunoanálisis (ELISA),¹⁴⁸ usándose Kits-EIA D-dimer micro- de Behringwerke AG.

Esta técnica se basa en el principio "sandwich". Así, en una primera fase el Dímero-D de la muestra se fija a anticuerpos monoclonales específicos fijados a la superficie de la pared de las microplacas. Posteriormente, tras un lavado, se añade peroxidasa ligada a anticuerpos contra fibrinógeno humano, que se une a los epítopes libres del Dímero-D, formándose complejos D-dímero-enzima. Finalmente, se lava el exceso de enzima conjugada a anticuerpos y se determina la actividad enzimática ligada a D-dímero que queda. Esta actividad se determina mediante la adición de un cromógeno y ácido sulfúrico diluido. La intensidad de color resultante es leída fotométricamente y es proporcional a la concentración de D-dímero. Las concentraciones de D-dímero se expresaron en mg/l. En los casos en que la concentración superó los límites de los estandares de los Kits utilizados, las muestras necesitaron ser diluidas con plasma libre de Dímero-D, suministrado por la misma casa.

(3) Determinación de Trombina-antitrombina (TAT).

Se utilizó como marcador de la coagulación endopleural y se determinó mediante ELISA¹⁴⁹, usándose kits - Enzygnost TAT micro- de Behringwerke AG. Al igual que en la determinación del Dímero-D, la técnica se basa en el principio "sandwich", y se usan anticuerpos monoclonales específicos contra TAT y peroxidasa ligada a anticuerpos contra la antitrombina III. Los niveles de TAT se expresaron en mg/l. También fue necesario diluir las muestras con plasma libre de TAT, suministrado por la misma casa, siempre que superaron los límites estandarizados en el kit.

d. ANALISIS ESTADISTICO:

Tanto los datos clínicos como endoscópicos de todos los pacientes, así como de los diferentes parámetros analizados, fueron introducidos en una base de datos informatizada -DBASE IV-. Posteriormente se procesaron mediante transferencia al paquete estadístico SIGMASTAT. Se realizó un estudio de cohortes, tomando como línea divisoria el éxito o fracaso de la pleurodesis, usando test paramétricos cuando se cumplieron los requisitos de normalidad. En caso contrario, el test de Mann-Whitney para comparación de grupos independientes y el test de Wilcoxon para el estudio de los perfiles en cada cohorte. Se estudiaron asimismo los índices que relacionaban parámetros estudiados. Se hizo, asimismo, un estudio de correlación intrasujeto, mediante el coeficiente de correlación de Pearson, entre la actividad fibrinolítica y: 1-La extensión de las lesiones, globales y en cada hoja pleural, 2-Celularidad del líquido, 3-Volumen de líquido aspirado, 4-Parámetros bioquímicos del líquido. Además, se analizaron los posibles factores predictivos de los resultados de la pleurodesis.

e. APROBACION ETICA:

Este estudio fue aprobado por la Comisión de Investigación en Humanos de nuestra Institución.

IV . RESULTADOS

1. RESULTADOS DE LA PLEURODESIS

De los 81 pacientes, sometidos a toracoscopia y talcaje, pudieron ser seguidos, con revisión al mes y cada tres meses hasta su fallecimiento o actualidad, un total de 69, lo que constituye el 85% de la muestra inicial. Un 15% se perdió, bien por fallecimiento antes de un mes de transcurrida la toracoscopia, lo que ocurrió en nueve casos , o por perdida en su seguimiento, lo que ocurrió en los tres restantes.

De los 69 pacientes seguidos, obtuvimos un resultado óptimo de la pleuroscopia y talcaje en 56, lo que constituye un 81%. En 13 casos, el 19%, la pleurodesis fracasó, lo que situa el índice de fracasos en el 19%.

En cuanto a la distribución por etiologías del éxito o fracaso de la pleurodesis, queda recogido en la tabla 6, destacando que el mayor índice de fracasos, con un 50% de los casos, se obtuvo en los derrames secundarios a neoplasias renales, y en los casos de neoplasia pulmonar con un 29% de fracasos. Se obtuvo un 100% de éxitos en las neoplasias de origen digestivo, linfomas y en los casos de etiología benigna del derrame. Si de los 56 casos con buen resultado separamos los que tenían etiología benigna, y evaluamos sólo la respuesta del talcaje en los de origen neoplásico, obtenemos una eficacia del mismo de un 80%, con un 20% de recidivas.

En cuanto al GRUPO CONTROL, de los 23 pacientes incluidos en el mismo, se pudo realizar la evaluación del resultado en 20 casos, un 87% de la muestra inicial. Los tres pacientes que no pudieron ser evaluados correspondieron a dos fallecimientos y el tercero no acudió a revisión. Los pacientes fallecidos presentaban en un caso amiloidosis cardiopulmonar, y en el otro derrame pleural secundario a neoplasia tiroidea, sin afectación pleural directa.

De los 20 pacientes evaluados, el derrame pleural no recidivó en 15 casos, un 75% de los mismos. En los otros cinco casos, el 25% , existió recidiva del derrame. La distribución del resultado por etiologías queda resumida en la tabla 7.

TABLA 6:**RESULTADOS DE LA PLEURODESIS EN EL GRUPO DE TALCADOS**

RESULTADO--> ETIOLOGIA	BUENO	RECIDIVA	NO EVALUADO
PULMON	12 (70%)	5	6
PLEURA	11 (85%)	2	0
MAMA	8 (89%)	1	2
DIGESTIVO	6 (100%)	0	1
OVARIO	3 (75%)	1	0
RIÑON	2 (50%)	2	0
LINFOMA	2 (100%)	0	1
OTROS	1 (100%)	0	1
DESCONOCIDO	7 (78%)	2	1
BENIGNOS	4 (100%)	0	0
TOTAL	56 (81%)	13	12

TABLA 7:
RESULTADOS EN EL GRUPO CONTROL.

<i>RESULTADO--></i> <i>ETIOLOGIA</i>	<i>BUENO</i>	<i>RECIDIVA</i>	<i>NO EVALUADO</i>
<i>PLEURITIS</i> <i>INESPECIFICA</i>	5	2	0
<i>INS. CARDIACA</i>	3	0	1
<i>TUBERCULOSIS</i>	1	1	0
<i>S. NEFROTICO</i>	0	1	0
<i>PSEUDOMEIGS</i>	1	0	0
<i>AMILOIDOSIS</i>	0	0	1
<i>NEOPLASICO</i>	5	1	1
<i>TOTAL</i>	15 (75%)	5	3

2.DETERMINACIONES TECNICAS, BIOQUIMICAS Y CELULARES:

a.Valor predictivo del pH

Los valores de pH en la muestra estudiada estuvieron comprendidos entre 7 y 7,51. En el grupo de pacientes talcados, con buen resultado de la pleurodesis, el valor medio del pH fue de $7,36 \pm 0,01$ (valor medio \pm error estandar), con un rango entre 7,17 y 7,48.

En el grupo de pacientes en el que la pleurodesis fracasó, el pH estuvo comprendido entre 7,1 y 7,39, con un valor medio de $7,25 \pm 0,03$. Existía una diferencia significativa ($p=0,03$) entre ambos grupos de pacientes, talcados con buen y mal resultado de la pleurodesis.

En el grupo control , los valores estuvieron comprendidos entre 7 y 7,51 con una media de $7,34 \pm 0,03$.

Al estudiar el valor predictivo del pH respecto al fracaso de la pleurodesis, obtuvimos que tomando como punto de corte un $pH < 7,2$, existía un valor predictivo positivo (VPP) de 67% ($p= 0,03$) respecto a dicho fracaso, y si tomabamos como punto de corte un $pH < 7,15$ el VPP obtenido es de un 100%, ($p < 0,05$) lo que mostramos en la figura 5.

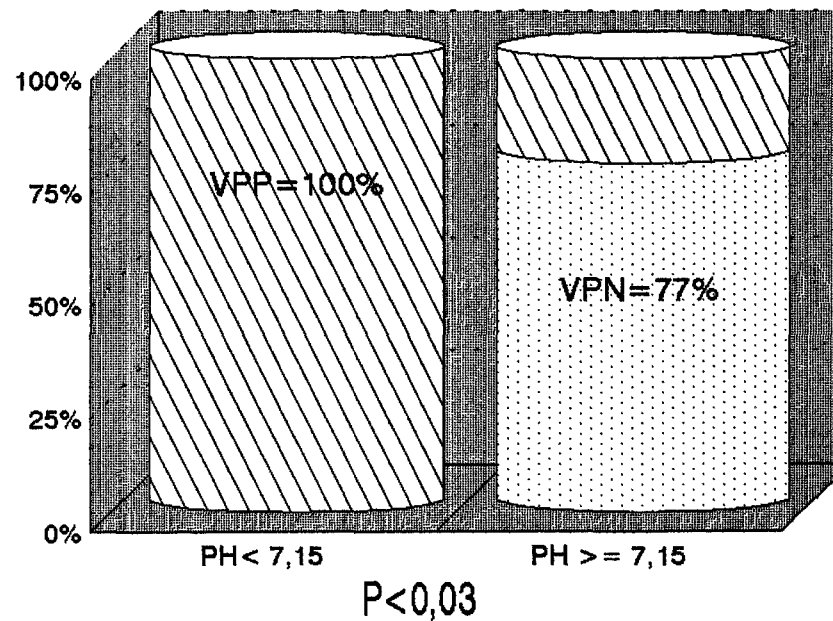
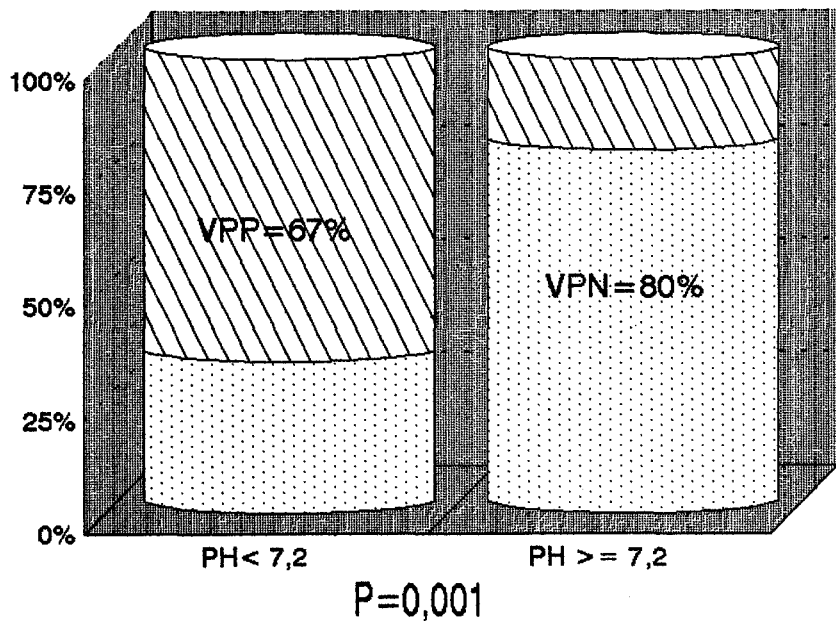


Fig.5 PH Y FRACASO DE LA PLEURODESIS

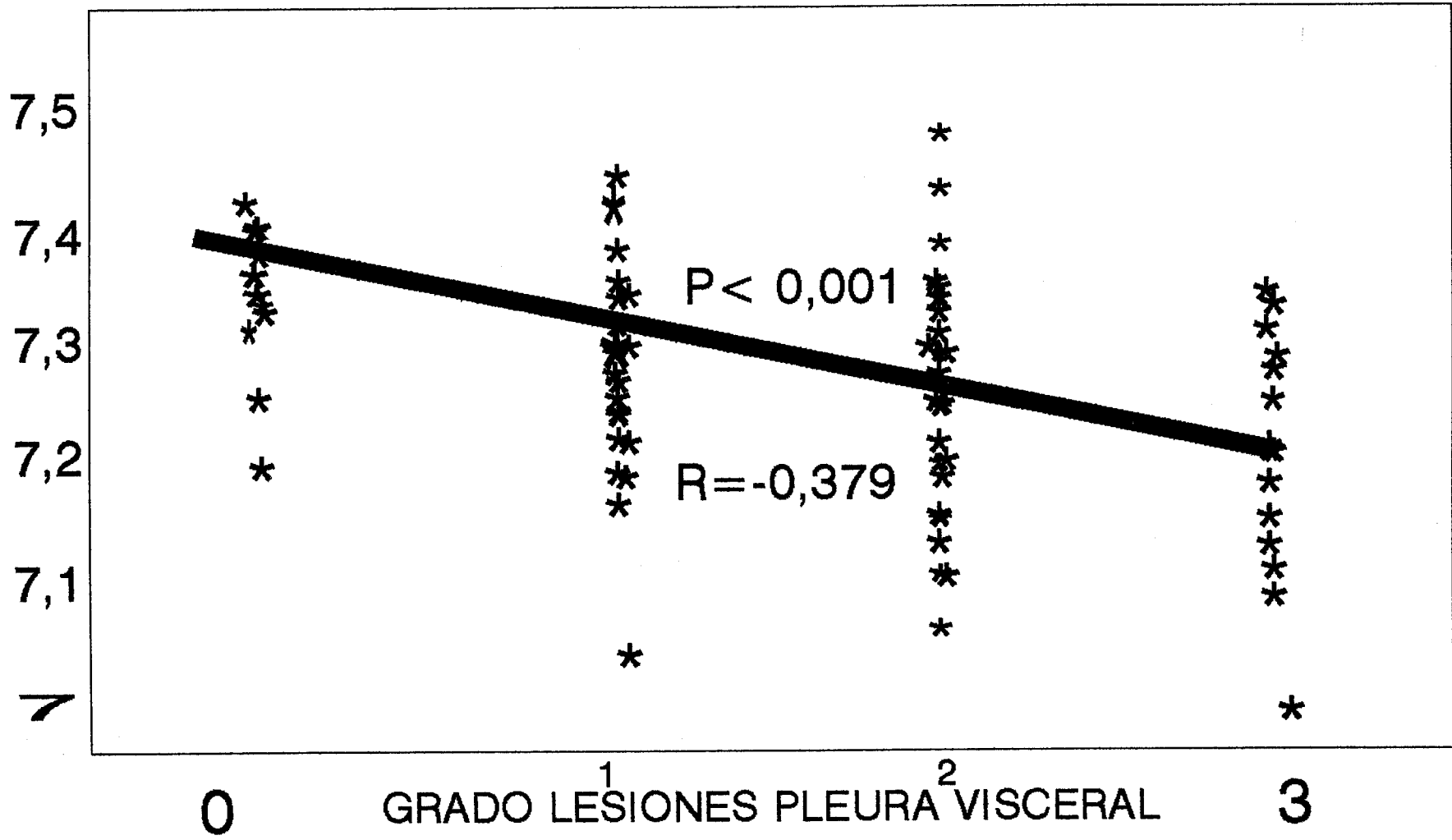
El pH mostró, además, una correlación significativa con el grado de lesiones pleurales encontradas durante la toracoscopia. (Fig.6)

b.Glucosa

Los valores de glucosa en líquido pleural mostraron en los tres grupos (tabla 8), talcados con buen o mal resultado y grupo control, una clara línea descendente desde los niveles basales, con niveles mínimos entre las 24 y 48 horas tras la toracoscopia ,retornando a valores similares a los basales en los casos de recidiva. Este descenso fue estadísticamente significativo entre los valores basales en el grupo de buen resultado y los obtenidos a las tres y 24 horas, y entre los valores basales del grupo de fracasos y los obtenidos a las 24 y 48 horas. No existieron diferencias significativas entre valores en el grupo control, aunque se observó una similar tendencia. Asimismo era significativa la diferencia entre los valores basales de glucosa entre los grupos con buen y mal resultado ($p < 0,05$).

Al igual que el pH, existió una correlación significativa entre los valores de glucosa basales y el grado de lesiones pleurales encontradas durante la exploración.

PH LIQUIDO PLEURAL



pH MEDIO= 7,32 (RANGO: 7-7,51)

FIG.6 CORRELACION PH PLEURAL- LESIONES PLEURA VISCERAL

TABLA 8: DETERMINACIONES BIOQUIMICAS EN EL LIQUIDO PLEURAL

	BASAL	3 h.	24 h.	48 h.	7-14D.	>1MES
LDH U/L	mediat SEM					
BUEN	847±232	1692±264*	2029±837*	872±88*	724±337	-----
MAL	648±135	2490±466*	1875±364	2527±429*	---	763±308
CONTROL	383±72 #	1173±208*	500±276	652±14*	---	256±80
AC.LACTICO	(en mg/dl)					
BUEN	26±3	32±3*	47±7*	13±3	52±19	-----
MAL	49±10 #	56±8	53±11	74±11	-----	55±12
CONTROL	27±6	26±5	23±8	10±2	-----	89±23
GLUCOSA	(en mg/dl)					
BUEN	83±5	68±4*	63±15	53±16	64±19	-----
MAL	49±9 #	53±8	39±16*	15±7*	-----	55±12
CONTROL	73±5	66±11	58±17	94±5	-----	89±23
PROTEINAS	(en g/dl)					
BUEN	3,9±0,1	3,6±0,1*	3±0,2*	2,7±0,2*	3,2±0,2	-----
MAL	4,1±0,3	3,8±0,2*	3,2±0,9	2,2±0,4	-----	3,5±0,3
CONTROL	3,7±0,2	3,2±0,3	2,8±0,1	2,4±0,6	-----	3±0,6

- * = Diferencia significativa en el grupo respecto al basal.

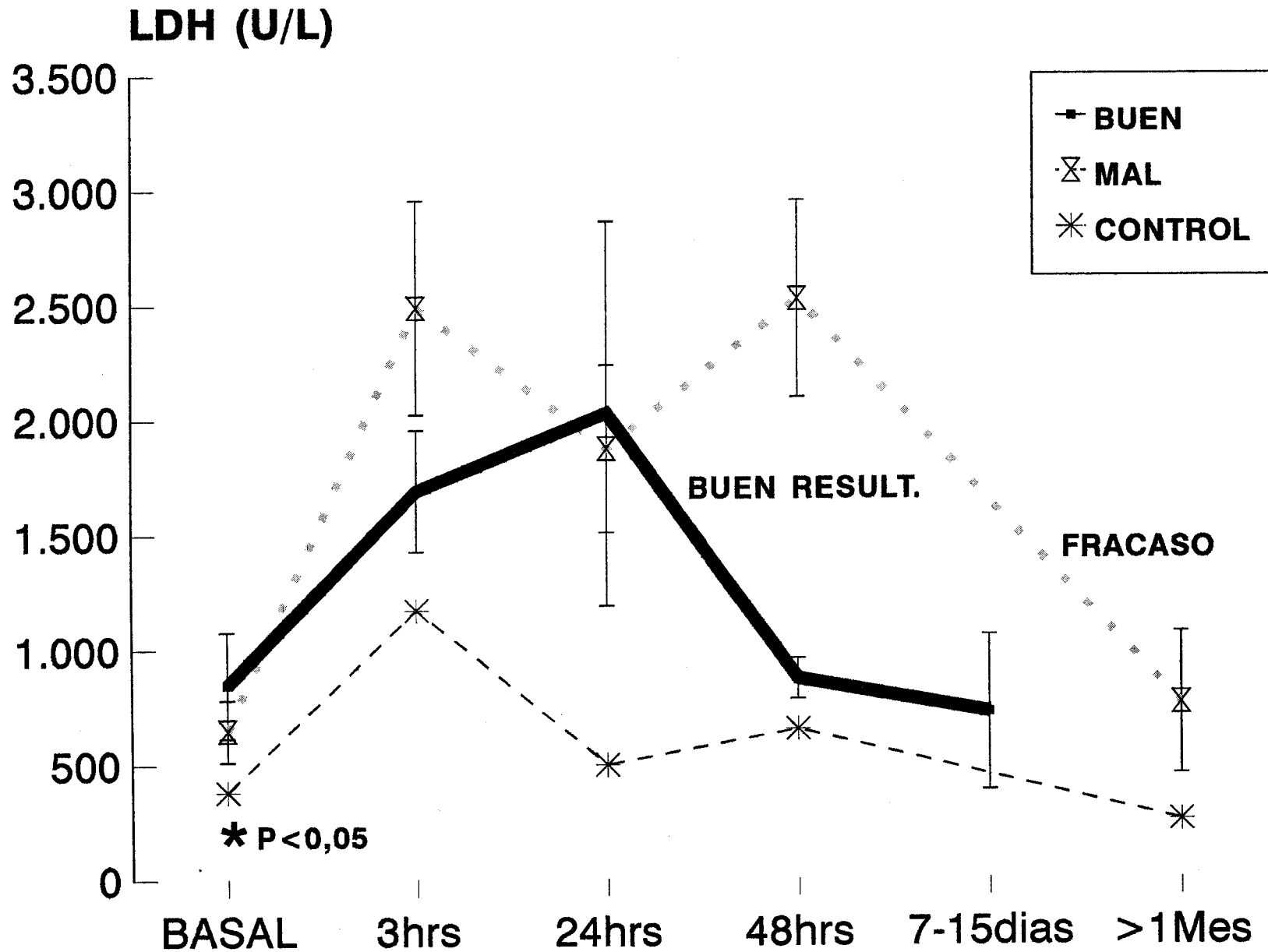
- # = Diferencia significativa entre grupos.

c. Lactato deshidrogenasa (LDH):

La LDH, al igual que glucosa y ac. láctico, es un marcador de la inflamación, además de ser marcador de destrucción celular. En todos los grupos existió un incremento significativo ($p < 0,05$), respecto de los valores basales, a las tres horas de la toracoscopia y talcaje, con un descenso posterior, que fue más precoz en el grupo control (Fig.7).

EL valor basal medio de la LDH (Tabla 8) fue similar en el grupo de talcados con buen resultado (847 ± 232 U/L) y en los que fracasó la pleurodesis (648 ± 135 U/L). Sin embargo, fue menor en el grupo Control (383 ± 72 U/L), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) respecto a los otros dos grupos.

Los valores de LDH basal mostraron una correlación positiva con el grado de lesiones en pleura visceral ($r=0,45$, $p=0,0001$), grado de lesiones totales ($r=0,42$, $p=0,0004$) y grado de adherencias pleurales ($r=0,34$, $p=0,005$) encontradas durante la exploración.



* = Diferencia significativa entre grupos

Fig.7 LDH EN PACIENTES TALCADOS Y GRUPO CONTROL

d. Acido Láctico:

Al igual que la LDH, el ácido láctico presentó un aumento en sus valores a las tres horas, que sólo fue significativo en el grupo de buen resultado (Tabla 8). En el grupo control los valores sufrieron menores cambios.

Los valores basales (Tabla 8) del grupo de mal resultado fueron más elevados que en los otros dos grupos, con diferencia significativa estadísticamente ($p=0,03$) con respecto a ambos.

Al igual que la LDH, el ácido láctico presentó una correlación positiva con el grado de lesiones en pleura visceral ($p=0,0001$), totales ($p<0,00001$) y grado de adherencias pleurales ($p=0,007$).

e. Proteínas totales:

El valor de las proteínas totales mostró un claro descenso en todos los grupos, a lo largo de las determinaciones seriadas, tal vez por efecto de dilución del nuevo líquido formado tras haber extraído todo el previo en la toracoscopia. Este descenso fue significativo a las tres horas en ambos grupos de pacientes talcados, sin llegar a serlo en el grupo control (Tabla 8). Asimismo, existió una correlación negativa entre los valores basales de proteínas totales y la extensión de lesiones en pleura visceral y total ($r=-0,25$, $p=0,03$).

f. Células totales:

La celularidad del líquido presentó gran dispersión de valores en todas las determinaciones. En general , en todos los grupos, hubo una clara tendencia al aumento del número total de células a las tres horas. Posteriormente el número de células tendió a volver a valores basales , salvo en los casos con recidiva. Sólo existieron diferencias significativas en el ascenso producido en el grupo de pacientes talcados con buen resultado (Tabla 9).

g. Porcentaje de polimorfonucleares (PMN):

El porcentaje de PMN del total de células presentó un incremento, respecto a valores basales, en ambos grupos de pacientes talcados, manteniéndose en el grupo control (Tabla 9). Este incremento fue más marcado y significativo ($p < 0,05$) en el grupo con buen resultado. En los casos de recidiva el incremento no era significativo. En estos casos el porcentaje de PMN volvía a valores similares a los basales en la muestra obtenida en la recidiva.

TABLA 9:**CELULARIDAD EN EL LIQUIDO PLEURAL**

	BASAL	3 h.	24 h.	48 h.	7-14D.	>1MES
LEUCOCITOS por μ l						
BUEN	829 \pm 142	2954 \pm 855*	1676 \pm 556	1557 \pm 1304	2302 \pm 442*	-----
MAL	1032 \pm 369	5971 \pm 2870	5642 \pm 3046	9857 \pm 6271	-----	2385 \pm 1348
CONTROL	1170 \pm 523	8110 \pm 5948	2334 \pm 1216	2535 \pm 2265	-----	240 \pm 60
PMN , %						
BUEN	29 \pm 4	57 \pm 5*	73 \pm 8*	84 \pm 3*	19 \pm 4	-----
MAL	33 \pm 9	52 \pm 11	70 \pm 11	62 \pm 19	-----	21 \pm 9
CONTROL	36 \pm 9	36 \pm 15	34 \pm 15	62 \pm 27	-----	10 \pm 1

- * = Diferencia significativa en el grupo respecto al basal.

Valores expresados en media \pm error estandar.

h. Hallazgos toracoscópicos:

Los valores medios del volumen de líquido aspirado durante la toracoscopia, así como el grado de adherencias encontradas y el total de lesiones tumorales encontradas, en el caso de los talcados, se exponen en la Tabla 10. En todos estos hallazgos no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de pacientes, contrariamente a lo que podría esperarse.

Sí existieron, sin embargo, importantes correlaciones de diversos parámetros bioquímicos, hematológicos o generales, en las determinaciones basales con el grado de extensión de lesiones en pleura y, sobre todo, con la extensión de dichas lesiones a nivel de la visceral. Dichas correlaciones las detallamos en cada uno de los apartados correspondientes al parámetro analítico de que se trate, destacando las que se presentan con pH, LDH y láctico, así como con el Dímero-D basal. Además existió correlación significativa entre el grado de adherencias y la extensión de lesiones en pleura visceral y total ($p < 0,001$ en ambos casos).

TABLA 10:**HALLAZGOS ENDOSCOPICOS**

	BUEN RESULTADO	MAL RESULTADO	GRUPO CONTROL
LIQUIDO ASPIRADO en ml.	1955 ± 163	1382 ± 265	1018 ± 283
ADHERENCIAS (0-4)	$1 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,4$	$1,7 \pm 0,3$
LESIONES TOTALES (0-9)	$5,1 \pm 0,2$	$4,9 \pm 0,6$	-----

No existieron diferencias significativas.

3. PARAMETROS DE COAGULACION-FIBRINOLISIS EN EL LIQUIDO

PLEURAL:

Los valores medios, con su correspondiente error estandar, de los distintos parámetros medidos se exponen en la Tabla 11. Desarrollaremos a continuación cada uno de ellos con su análisis estadístico.

a. Inhibidor del Activador del Plasminógeno (PAI-1):

Los valores de este importante inhibidor de la fibrinólisis se elevaron en todos los grupos de pacientes, con un pico máximo a las 24 horas de la toracoscopia (Tabla 11). Dicha elevación fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$), con respecto a sus valores basales, en el grupo de pacientes con buen resultado y en el grupo control, no siéndolo en el grupo de mal resultado (Fig.8). Posteriormente los niveles descendieron a valores similares a los basales, algo menos en el grupo de mal resultado. A pesar de observarse que el grupo de mal resultado tiene un perfil más bajo que los otros dos, no existieron diferencias significativas entre los grupos. Cabe destacar que, a nivel basal, los valores de PAI-1 en el grupo de buen resultado ($3,8 \pm 0,8$ UA/ml) eran algo menores que en aquellos que fracasaron ($4,3 \pm 0,4$ UA/ml), aunque sin diferencias significativas.

TABLA 11:**PARAMETROS DE COAGULACION Y FIBRINOLISIS EN EL LIQUIDO PLEURAL**

	BASAL	BIOPSIA	3hrs	24hrs	48hrs	7-14días	>1 Mes.
PAI-1	(UA/ml)						
BUEN	3,8±0,8	6,7±1,6	9,7±1,9	21,1±2,4*	13,6±2,9	6,2±3	-----
MAL	4,3±0,4	2,2±1,3	12,3±4,9	16,6±5,2	16,9±1,3	-----	2±1,2
CONTROL	4,3	7	8,8	21,9*	0,8	-----	1,1
TAT	(mg/L)						
BUEN	0,85±0,17	2,63±0,41	5,75±0,4*	5,3±0,45	4,5±0,6	2,06±0,66	-----
MAL	0,82±0,22	2,7 ±0,82	4,25±0,9*	3,53±0,94	3,73±1,33	-----	0,5±0,16
CONTROL	1,1 ±0,27	3,78±0,72	5,43±0,7*	4,56±0,81	1,7 ±0,82	-----	0,9±0,56
DÍMEROD	(mg/L)						
BUEN	26,5±2,7	27 ±2,3	26,3±2,1#	12,8±1,9*	16,3±2,4	30,6±4,8	-----
MAL	21,1±5,7	21 ±5,6	36,4±2,5*	19,9±4,5#	29,1±4,9	-----	30,1±6,6
CONTROL	25,3±4,8	24,6±5,3	29,6±3,5	23,6±4,9#	22,3±8,4	-----	36,6±5,4

.Datos expresados en media ± error estandar de la media.

- * =Diferencia significativa en el grupo respecto al basal.

- # =Diferencia significativa entre grupos.

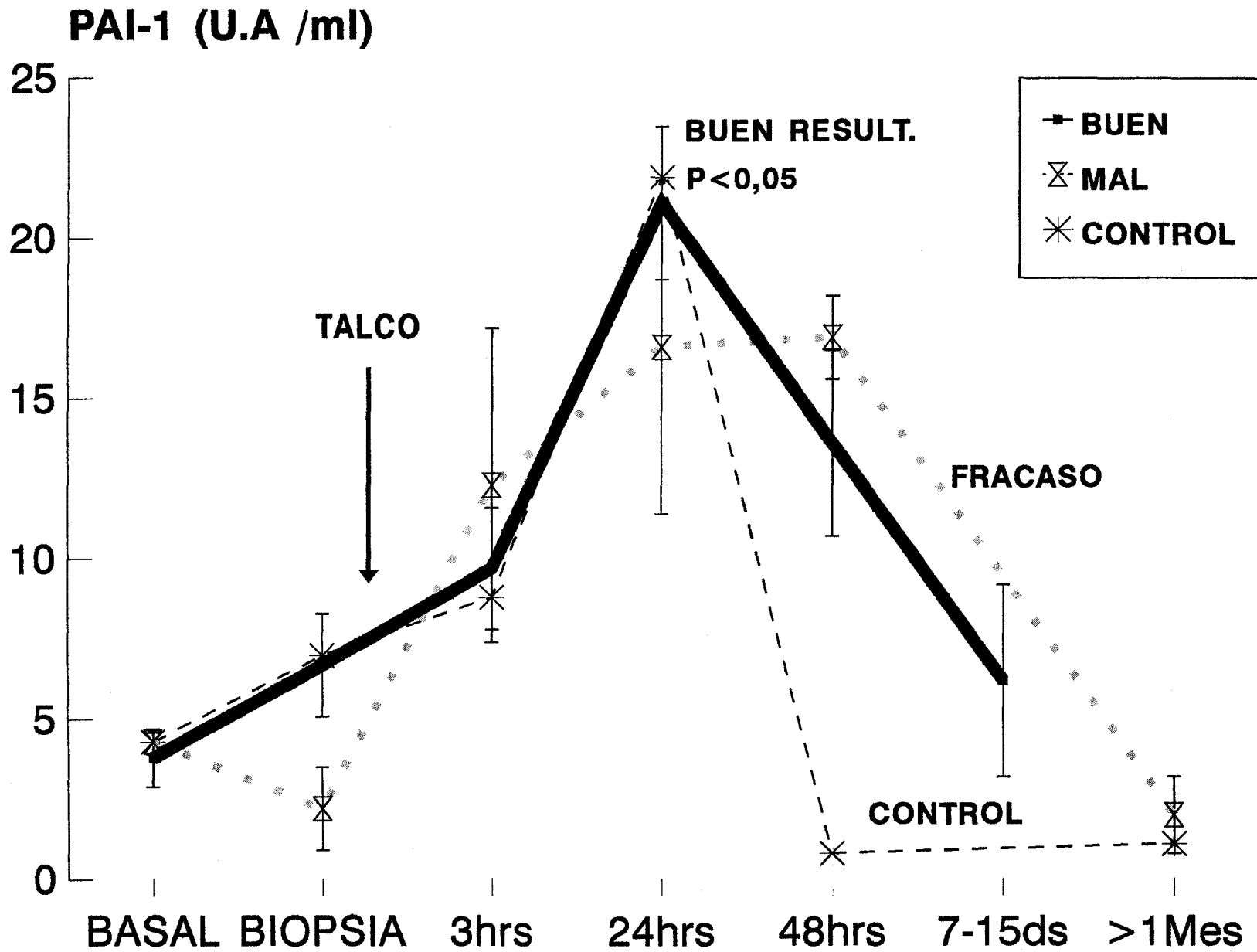


Fig.8 INHIBIDOR DEL ACTIVADOR DEL PLASMINOGENO:PAI-1

b. Complejo trombina-antitrombina (TAT):

Este marcador de la activación de la coagulación sufrió un importante incremento en todos los grupos, justo tras la toma de biopsias pleurales, con un pico a las tres horas (Tabla 11). Este incremento fue muy significativo en todos los grupos ($p < 0,001$). Posteriormente los niveles de TAT descendieron rápidamente (Fig.9) llegando a niveles inferiores a los basales en caso de recidiva. A pesar de que el perfil de la TAT en el grupo de mal resultado parece menor que en el de buen resultado, no existieron diferencias significativas entre los diferentes grupos.

Existe una correlación positiva entre los valores basales de TAT en líquido pleural con el grado de adherencias pleurales encontradas durante la toracoscopia ($r=0,30$, $p < 0,02$), sin que exista correlación con la extensión de las lesiones en pleura visceral ni totales. Asimismo existió una correlación positiva entre los niveles de TAT basales y los de LDH ($p < 0,004$).

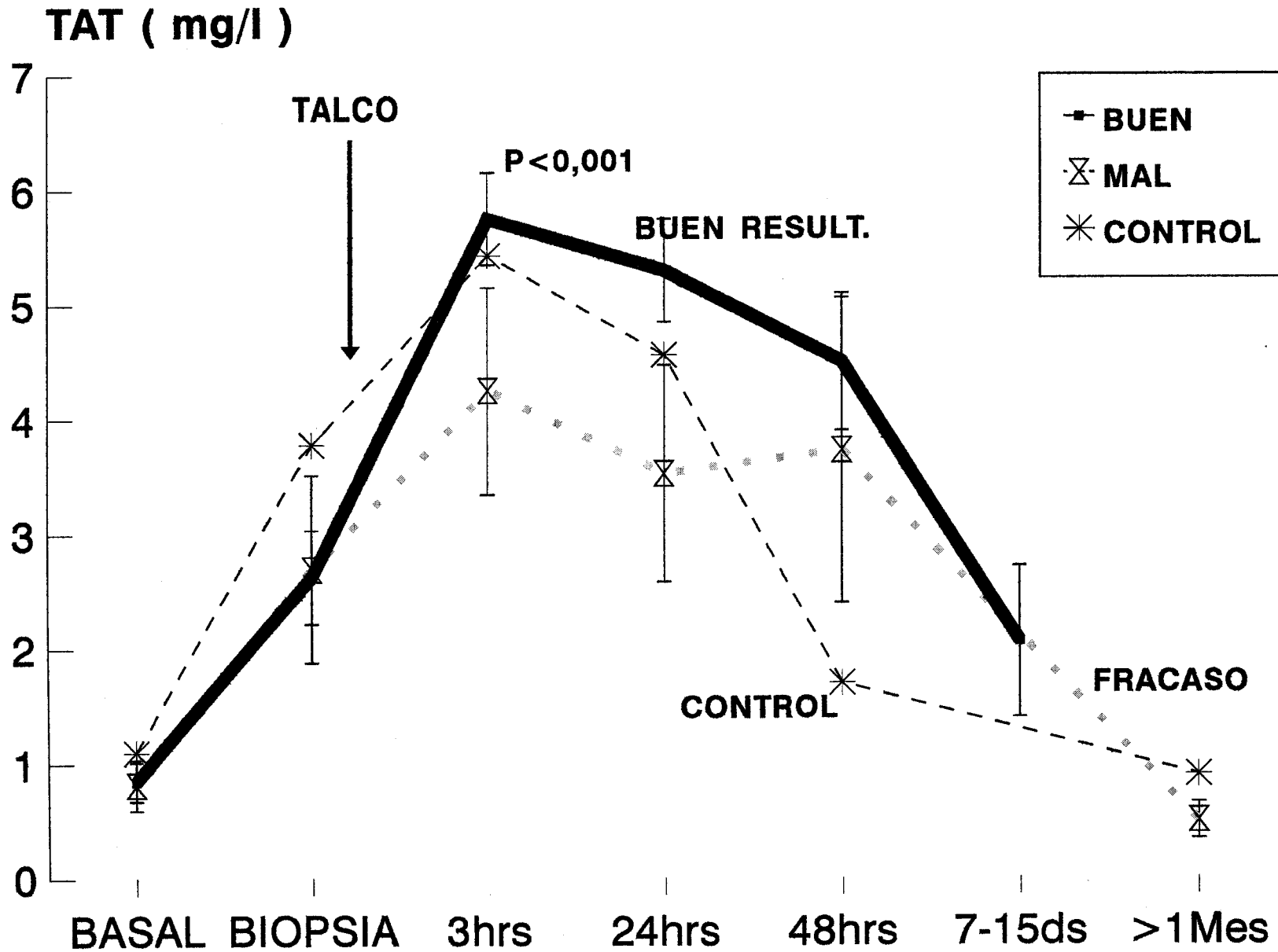


Fig.9 NIVELES DE TROMBINA ANTITROMBINA:TAT

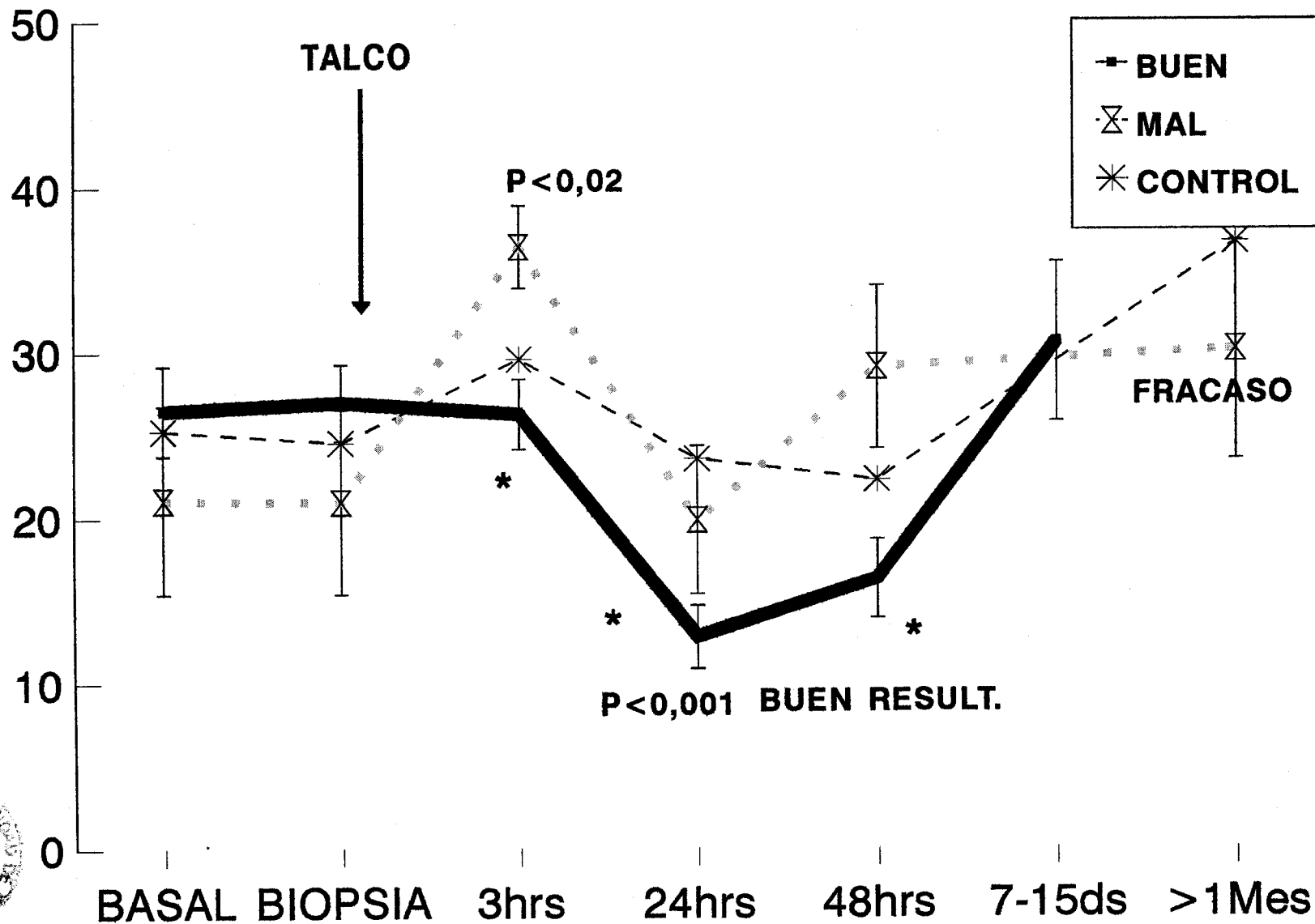
c. Dímero-D:

Los niveles de Dímero-D (Tabla 11), un producto final de la fibrinólisis, mostraron una disminución significativa a las 24 horas de la toracoscopia ($p < 0,001$), respecto a los valores basales (Fig.10), en los pacientes en que la pleurodesis resultó un éxito, con posterior retorno a niveles basales. Sin embargo, se observó un incremento de los niveles de Dímero-D, fibrinólisis, a las tres horas de la pleuroscopia en los pacientes con mal resultado ($p < 0,02$), con posterior descenso y nuevo incremento en la recidiva. En el grupo control los niveles de Dímero-D sufrieron pequeñas modificaciones, sin significación estadística.

Existieron diferencias significativas entre los grupos de buen resultado y mal resultado a las tres horas ($p=0,003$) y entre el grupo de buen resultado y los otros dos a las 24 y 48 horas ($p < 0,02$).

Por otro lado, existe una correlación negativa significativa entre los niveles de PAI-1 y Dímero-D en el grupo de buen resultado ($p < 0,05$). Asimismo los niveles basales de Dímero-D se correlacionan positivamente con el grado de adherencias pleurales ($r=0,36$, $p < 0,005$), lesiones en pleura parietal ($r=0,26$, $p < 0,005$), visceral ($r=0,30$, $p=0,001$) y totales ($r=0,28$, $p=0,003$) y con los valores basales de LDH ($r=0,32$, $p=0,01$) y negativamente con las proteínas totales ($r=-0,36$, $p=0,006$).

DIMERO-D (mg/l)



*= Diferencia significativa entre grupos

Fig.10 DIMERO-D EN TALCADOS Y CONTROL



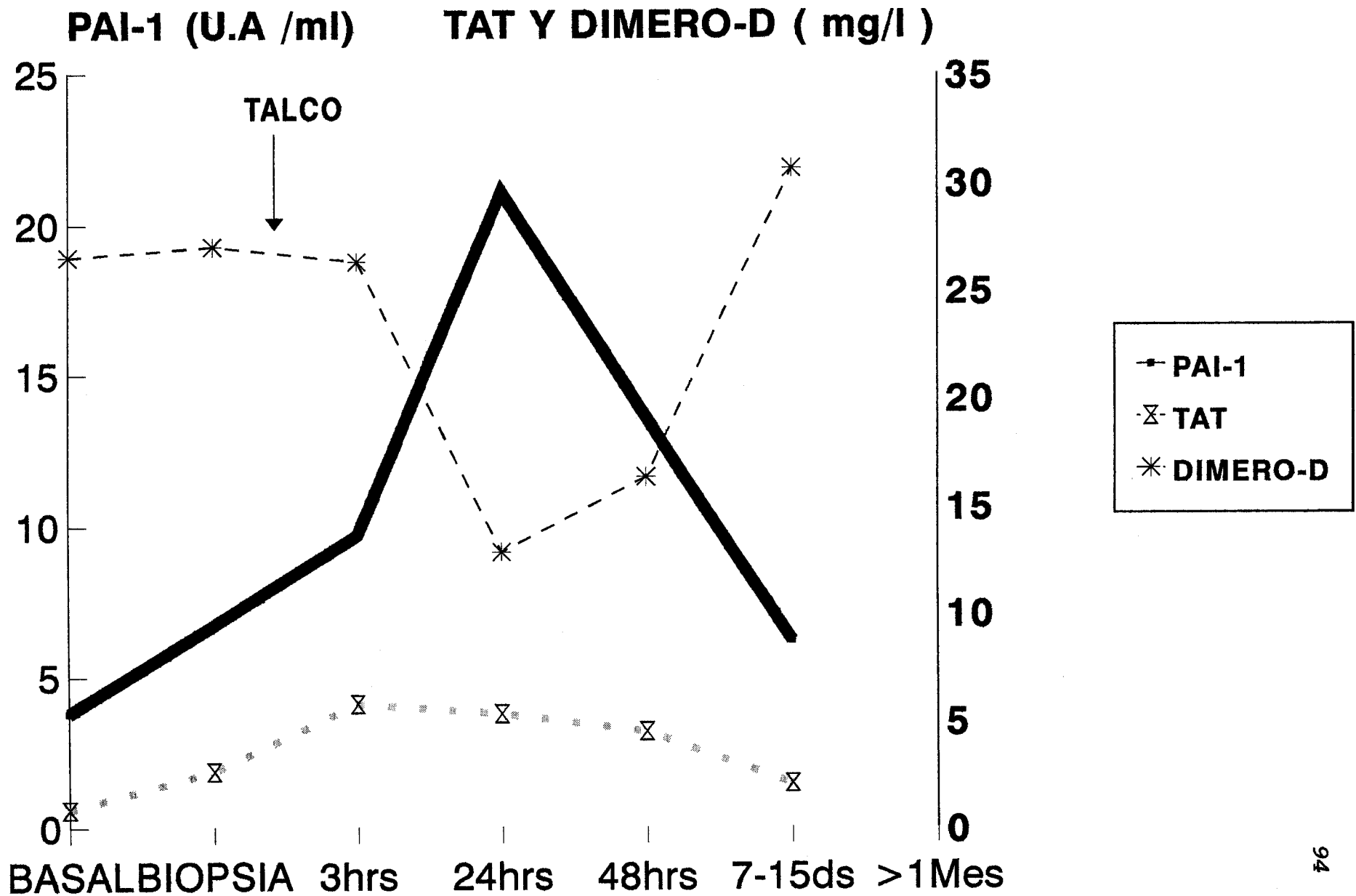


Fig.11 TAT, PAI-1 Y DIMERO-D EN GRUPO BUEN RESULTADO

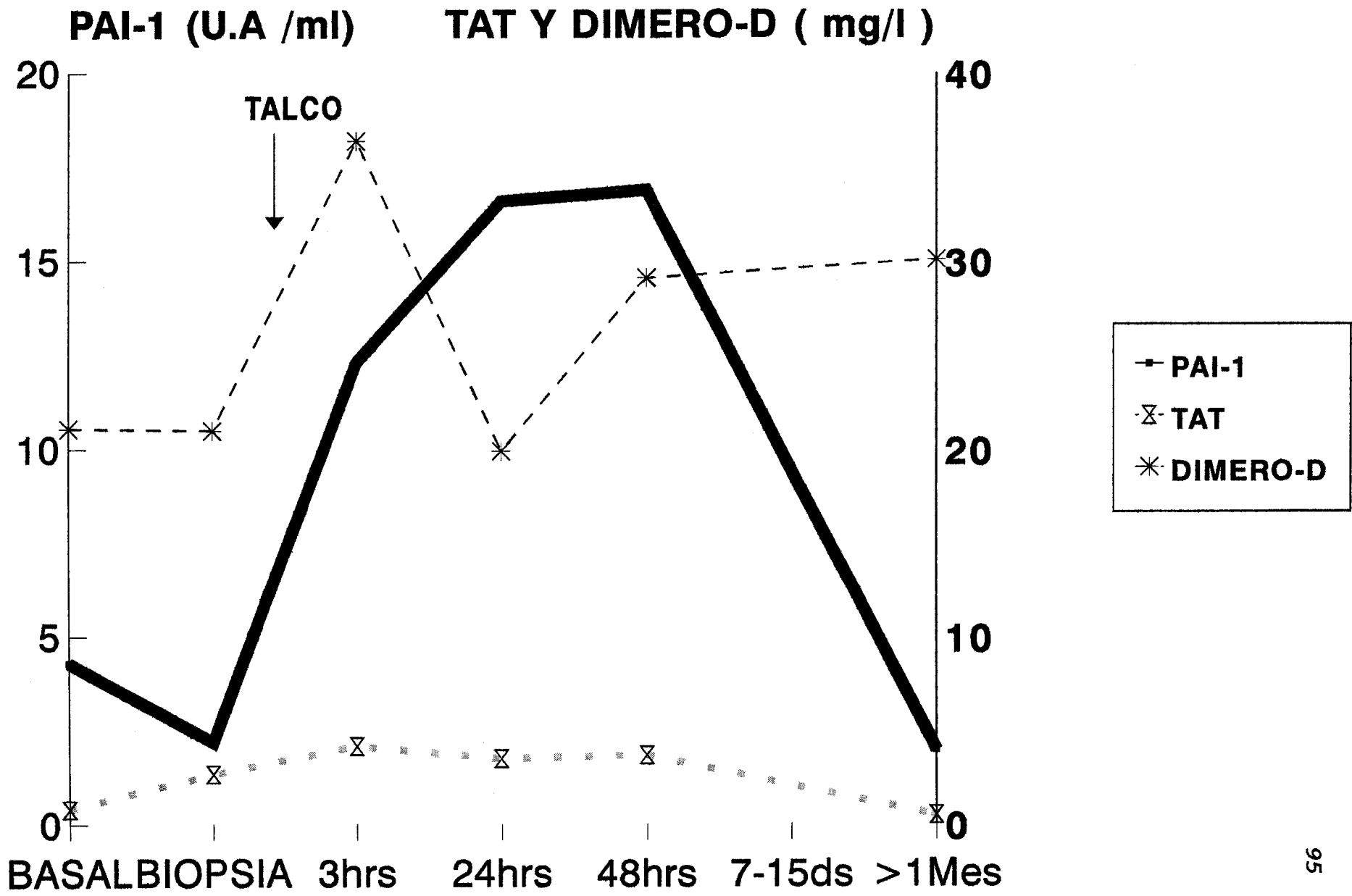


Fig.12 TAT, PAI-1 Y DIMERO-D EN GRUPO MAL RESULTADO

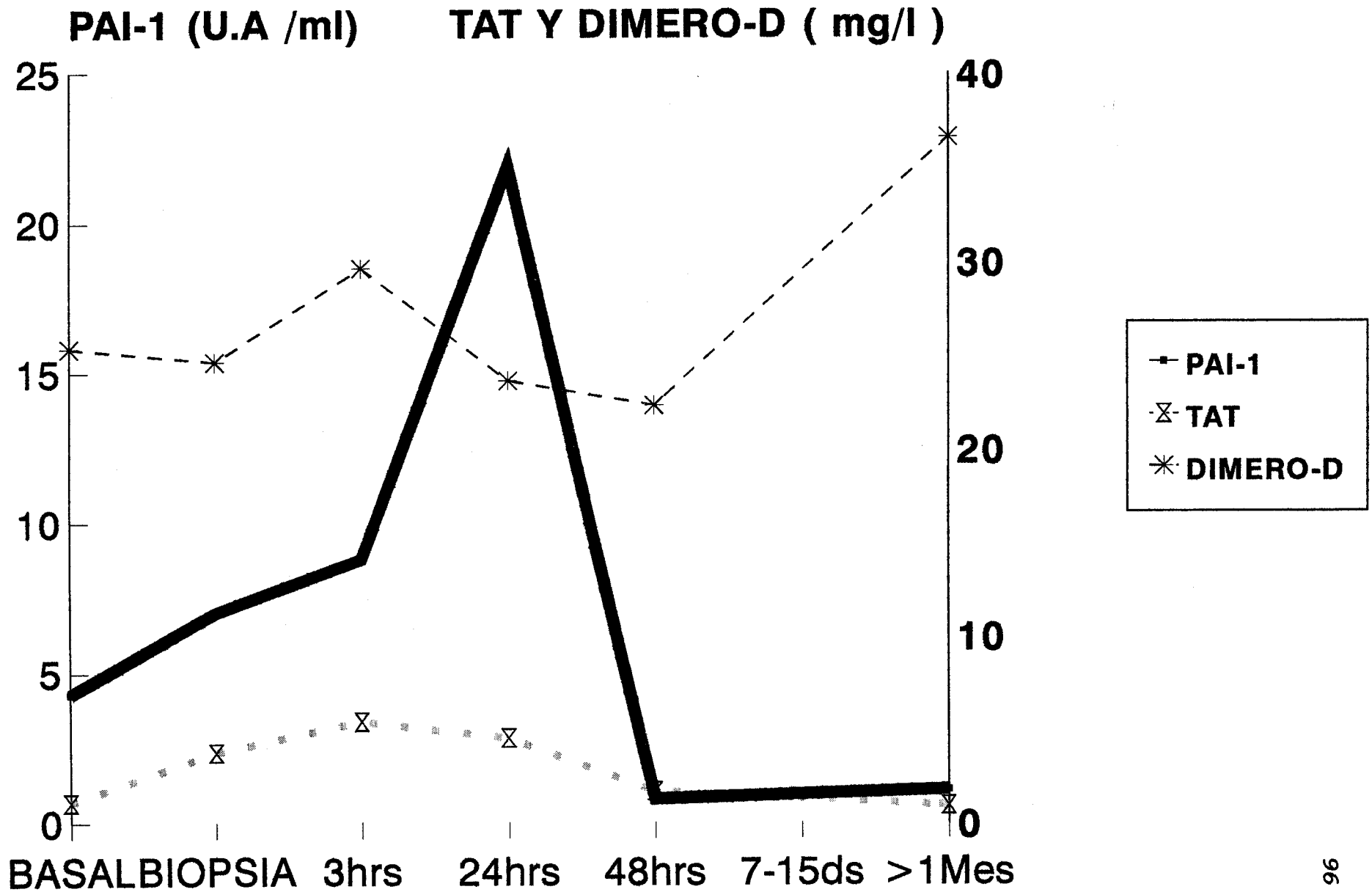


Fig.13 TAT, PAI-1 Y DIMERO-D EN GRUPO CONTROL

d. Índices de Fibrinólisis y de Coagulación-Fibrinólisis:

En las figuras 11 a 13 se muestran los niveles de los distintos parámetros de coagulación y fibrinólisis que hemos determinado en cada uno de los grupos estudiados: de buen resultado, mal resultado y grupo control. Para valorar la interrelación individual entre estos parámetros determinamos dos índices: PAI-1/DD y TAT/DD, como índices de inhibición de fibrinólisis y balance coagulación-fibrinólisis respectivamente. Los datos de la media \pm error estándar de la media de estos índices son mostrados en la Tabla 12.

El índice PAI-1/DD mostró (Fig.14) un incremento significativo a las 24 horas en el grupo de pacientes con buen resultado, existiendo en ese momento una diferencia significativa ($p < 0,001$) con respecto a los otros dos grupos, en los cuales el índice sólo mostró una discreta elevación a las 24 horas.

El balance coagulación/fibrinólisis, TAT/DímeroD, en el líquido pleural mostró un claro aumento a las 24 horas en los pacientes con buen resultado, en comparación con los otros dos grupos ($p = 0,002$), lo que se resalta en la Figura 15. Este índice no se correlacionó significativamente con ningún otro parámetro bioquímico ni con los hallazgos toracoscópicos (adherencias, lesiones pleurales y volumen aspirado).

TABLA 12:

INDICES DE INHIBICION/FIBRINOLISIS Y
COAGULACION/FIBRINOLISIS

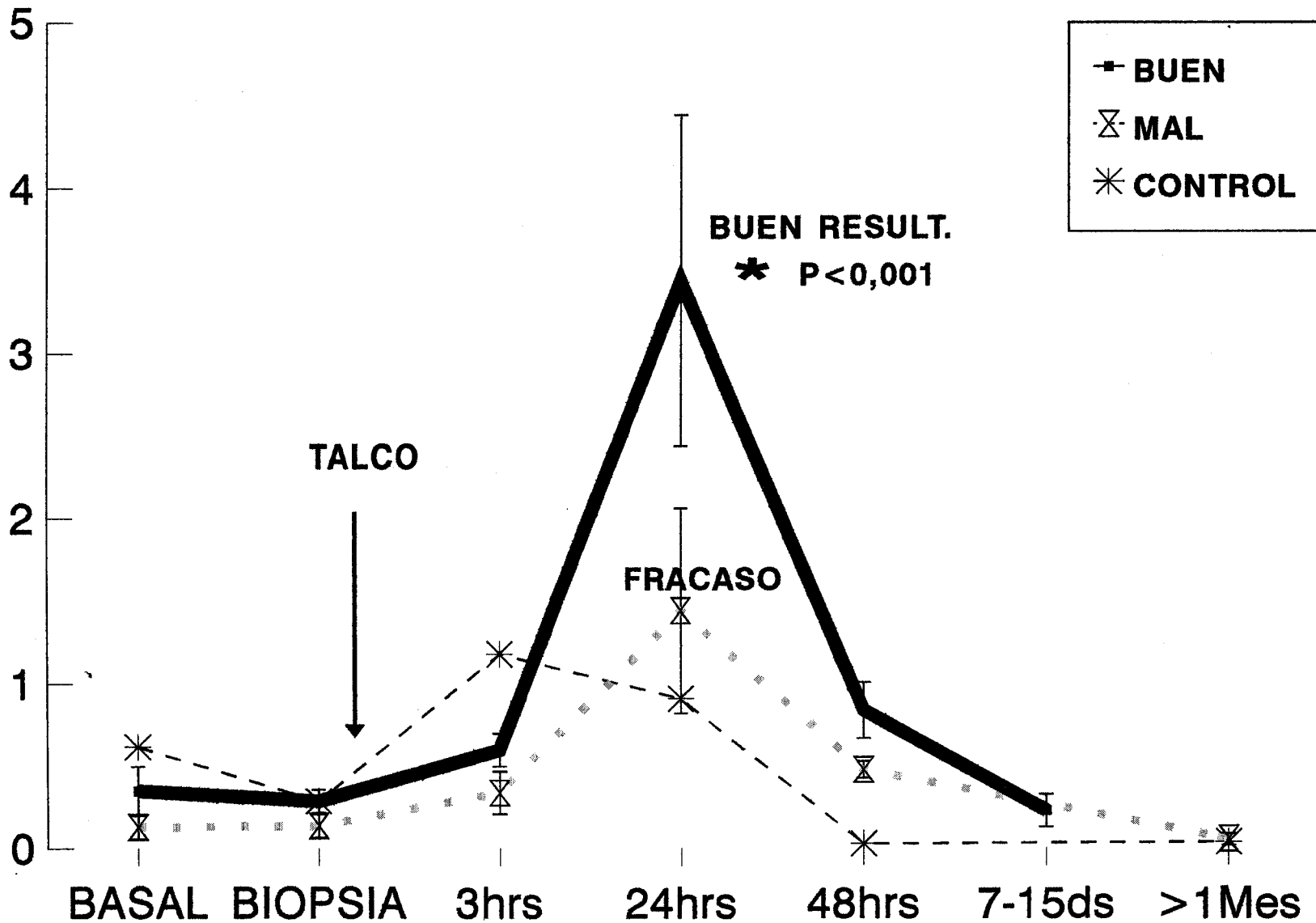
	BASAL	BIOPSIA	3hrs	24hrs	48hrs	7-14 días	> 1 Mes.
PAI-1/DD							
BUEN	0,35±0,15	0,29±0,07	0,6±0,1	3,44±1*#	0,84±0,17	0,23±0,1	-----
MAL	0,13±0,07	0,14±0,07	0,34±0,13	1,44±0,62	0,48±0,05	-----	0,06
CONTROL	0,62±0,27	0,29±0,11	1,18±0,9	0,91±0,21	0,03±0,01	-----	0,04
TAT/DD							
BUEN	0,19±0,07	0,18±0,05	0,33±0,05	0,67±0,15 #	0,31±0,14	0,04±0,01	-----
MAL	0,08±0,03	0,22±0,1	0,13±0,03	0,29±0,09	0,11±0,05	-----	0,05
CONTROL	0,17±0,11	0,31±0,08	0,28±0,08	0,17±0,06	0,03	-----	0,01

. Datos expresados en media ± error estandar de la media

- * =Diferencia significativa en el grupo respecto al basal.

- # =Diferencia significativa entre grupos.

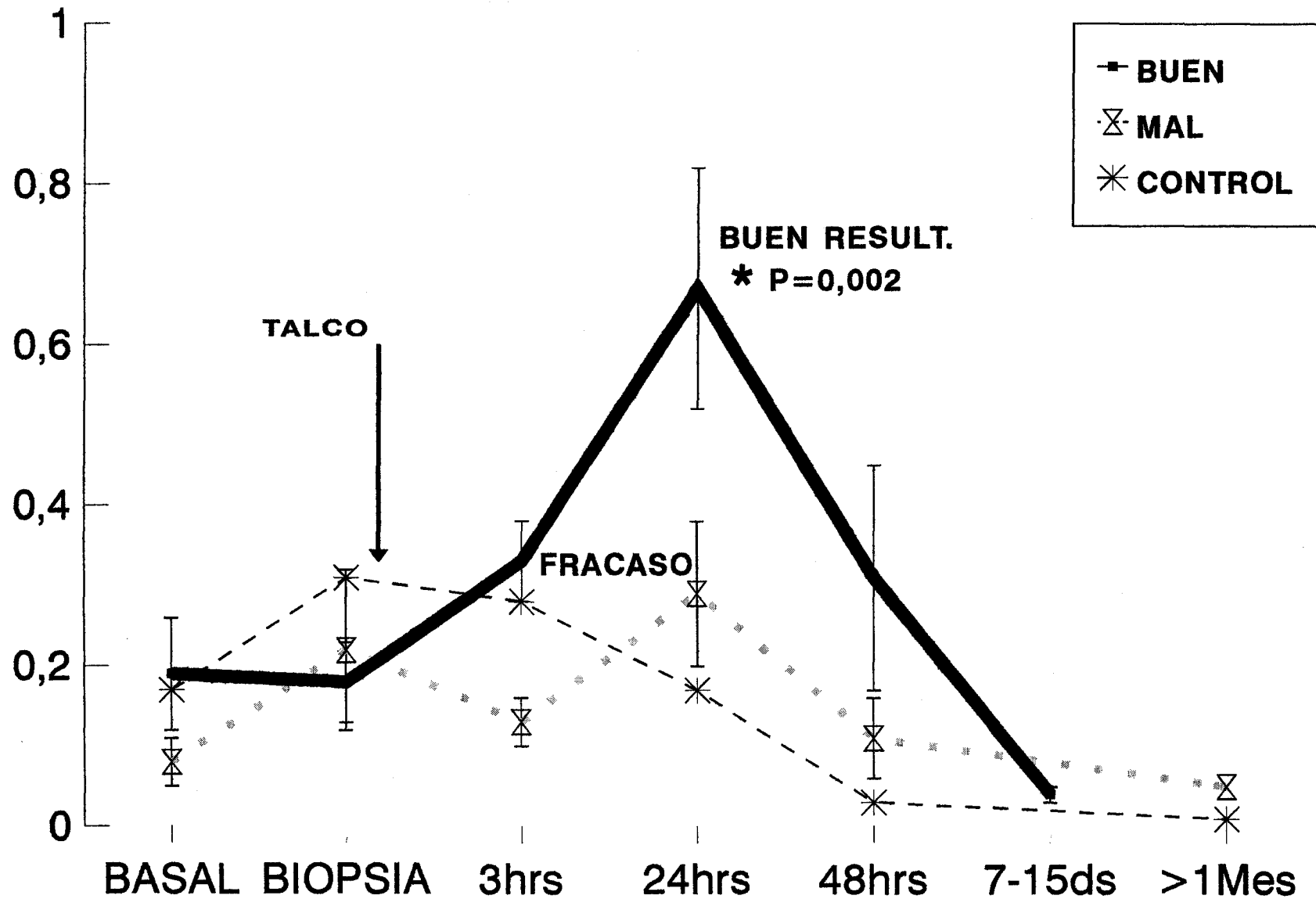
PAI-1/DIMERO-D (UA/L: $\mu\text{g/L}$)



*= Diferencia significativa entre grupos

Fig.14 INDICE INHIBICION/FIBRINOLISIS:PAI-1/DD

TAT/DIMERO-D



* = Diferencia significativa entre grupos

Fig.15 BALANCE COAGULACION/FIBRINOLISIS:TAT/DD

V. DISCUSSION

Si bien la presente tesis tiene como objeto de estudio la valoración del equilibrio coagulación-fibrinólisis endopleural y su alteración durante la toracoscopia y talcaje, no pueden dejar de comentarse algunos de los resultados, obtenidos en el estudio realizado, referentes a otra serie de aspectos relacionados con la pleurodesis. Por ello comentaremos brevemente algunos de estos interesantes datos, que posteriormente se podrán poner en relación con los concernientes al balance coagulación-fibrinólisis endopleural.

1. RESULTADOS DE LA PLEURODESIS Y VALOR DEL pH:

Tal y como recientes series recogen^{97,99,112}, la eficacia del talcaje en el derrame pleural maligno es alta, y en nuestra serie se sitúa en el 80%, a pesar del largo periodo de seguimiento de los pacientes. Ello viene a confirmar la utilidad del talco como agente sinfisante.

Por otro lado, el pH ha mostrado en nuestra serie un alto valor predictivo respecto al fracaso de la pleurodesis, de tal manera que un pH menor de 7,20 presenta un 67% de valor predictivo positivo (Fig.5). Estas cifras, similares a las descritas previamente^{103,104}, vienen a confirmar el alto valor del pH previo a la realización de la pleurodesis, y

plantean nuevamente el dilema de cómo actuar ante estos casos. Cabe resaltar que en un estudio reciente de nuestro grupo⁹⁶ se reafirma la relación entre el pH bajo y la menor supervivencia de estos pacientes, por lo que la actitud a tomar ante los mismos ha de ser cuidadosamente valorada por el clínico. A pesar de que al tomar como punto de corte, en nuestra serie, un valor de pH de 7,15, su poder predictivo es del 100% (Fig.5), el escaso número de pacientes con resultado evaluado, cuatro, que presentan un pH por debajo de dicha cifra , hace todavía arriesgado asignar a este valor de pH la capacidad para discriminar el uso terapéutico de la pleurodesis.

También , en relación al pH, cabe resaltar que los resultados obtenidos ponen de manifiesto una muy significativa correlación del pH con la extensión de las lesiones tumorales (Fig.6). Este aspecto, ya manifestado por otros autores^{102,103,104,150}, parece estar en relación con el bloqueo de la transferencia de glucosa desde la sangre al espacio pleural, que origina la afectación neoplásica de la pleura, y la dificultad para la salida de productos finales del metabolismo de la glucosa, con la consiguiente acidosis local.

2. MARCADORES METABOLICOS DE LA INFLAMACION: CONSUMO DE GLUCOSA, LDH Y ACIDO LACTICO.

Tanto la glucosa como la LDH y el ac.láctico presentaron, a nivel pleural, durante el estudio una estimable movilización (Tabla 8). Esto hace evidente que tras la toracoscopia, con o sin talcaje, se desencadena una respuesta inflamatoria a nivel pleural, como podíamos esperar en vista de los estudios previos de Thorsrud¹⁵ y otros autores¹¹⁹. Esta respuesta inflamatoria es más marcada en los casos en que se instila talco que en aquellos en que simplemente se realiza la toracoscopia con posterior drenaje endotorácico (Fig.7). El hecho de que sin instilación de agente sinfisante se produzca una respuesta inflamatoria ha sido demostrado recientemente, por Carvalho y colaboradores¹⁵¹, evaluando los efectos del tubo endotorácico en un derrame pleural experimental en ovejas.

Por otro lado, al igual que el pH, la glucosa presentó una diferencia significativa entre los grupos con buen y mal resultado de la pleurodesis, y se correlacionó negativamente con el grado de lesiones pleurales encontradas durante la exploración. Estos resultados eran esperables si se tiene en cuenta la interrelación de los niveles de glucosa en líquido pleural con el pH del mismo^{152,102}.

En el caso de la LDH nos encontramos con algunos resultados inesperados. Así, no existieron diferencias significativas entre los valores basales de LDH en pacientes talcados con buen y mal resultado, lo que no confirma los hallazgos previos que, en ese sentido, había tenido nuestro grupo¹⁰³. Sin embargo, como era de esperar, sí existió una clara diferencia, en el nivel basal de LDH, entre los grupos de pacientes talcados, en su mayoría neoplásicos, con respecto al grupo control, en su mayoría derrames de etiología benigna. También, en nuestra serie, se ha puesto de manifiesto la correlación de los niveles de LDH basales con la extensión de lesiones pleurales tumorales y de adherencias pleurales, lo cual, si tenemos en cuenta el carácter de marcador inflamatorio y de necrosis y/o destrucción celular de la LDH, entra dentro de lo esperado.

En cuanto al ácido láctico (Tabla 8), siguió un camino similar al de la LDH, existiendo similares correlaciones con lesiones pleurales y adherencias , lo que implica un mayor grado de actividad metabólica e inflamatoria en los casos de mayor afectación tumoral.

3. PROTEINAS TOTALES:

El resultado obtenido con las proteínas totales en el líquido pleural, con un significativo descenso en ambos grupos de pacientes talcados y sólo un mínimo descenso en el grupo control (Tabla 8), es de difícil interpretación. En principio, y dada la correlación negativa que existe entre los valores de proteínas totales con la extensión de las lesiones pleurales, es explicable que no descendiera en igual cuantía en el grupo control, con afectación benigna en su mayoría, y sí lo hiciera en ambos grupos de talcados. Tal vez el nuevo líquido formado, en relación a la extensión de lesiones tumorales, tuvo un menor contenido proteico o existió algún factor que favoreció la dilución. Esta dilución pudo deberse a que al tratarse de líquido neoformado en el plazo de tres horas, es más que probable que primero llegase el agua a la pleura y posteriormente otros elementos, unos procedentes de la sangre y otros segregados in situ. Por ello, si consideramos que se trata de un líquido neoformado, los resultados en el grupo control serían similares a los descritos por Carvalho¹⁵¹. Asimismo, la correlación negativa con la extensión tumoral se refuerza, como ya veremos, por el hecho de que estas lesiones se correlacionan positivamente con el grado de fibrinólisis endopleural, niveles de Dímero-D, que presentó, a su vez, una correlación negativa con las proteínas totales del líquido.

4. CELULARIDAD DEL LIQUIDO PLEURAL:

La elevación en el número de células blancas , leucocitos, que hemos encontrado en todos los grupos (Tabla 9) se corresponde con la puesta en marcha del proceso inflamatorio que tiene lugar tras la exploración y subsiguiente instilación o no de un agente sinfisante. Es de destacar, sin embargo , que la elevación sólo fue estadísticamente significativa en los casos con éxito de la pleurodesis, y se correspondió además con un incremento notable en el porcentaje de polimorfonucleares (PMN) del total. Todos estos hallazgos coinciden con lo descrito hasta ahora por Sahn y Good⁷⁷, así como por Antony¹²¹, la cual destaca el importante papel que parecen jugar los neutrófilos en la sínfisis pleural, aunque todo ello en referencia al papel de las tetraciclinas y su mecanismo de acción. También coincide la movilización celular con los efectos del tubo de drenaje sólo en el líquido pleural ya descritos¹⁵¹, aunque en nuestra serie no llegase a ser significativo ese reclutamiento celular.

Si bien no es el motivo de esta tesis tratar de explicar cuál es el mecanismo celular de la pleurodesis inducida por el talco, sí es destacable que se encuentren resultados similares a los descritos tras instilar tetraciclina o minociclina¹³². Todo ello nos permite ir aplicando al talco conocimientos sobre el mecanismo de acción de otros agentes sinfisantes, aunque de forma cautelosa, ya que Peao¹⁵³ y colaboradores al estudiar cuál es la respuesta celular en el espacio pleural ante determinados agentes, ponen de manifiesto que ésta puede depender de la naturaleza de las partículas que se introduzcan en el espacio pleural y además resaltan que los mecanismos quimiotácticos para PMN y macrófagos son distintos a este nivel.

Recientemente, y en relación con las tetraciclinas, se ha puesto de manifiesto su capacidad de inducir a las células mesoteliales a liberar un factor de crecimiento y activación de fibroblastos¹²², al igual que ocurre ante la exposición de las células mesoteliales a asbesto¹⁵⁴, con el consiguiente desarrollo de fibrosis pleural. En el caso del asbesto, se ha demostrado además la liberación, por parte del mesotelio, de factores quimiotácticos para neutrófilos¹⁵⁵.

Asimismo, en la actualidad es conocida la capacidad del mesotelio para liberar factores como la Interleucina-8 y el Péptido-1 quimiotáctico para monocitos (MCP-1)¹²³ lo que permite deducir que el mesotelio juega un importante papel en el logro de la sínfisis pleural. A su vez cabe destacar que

su papel modulador recibe otras influencias celulares, al igual que ocurre con los macrófagos estimulados con tetraciclina, que provocan alteraciones en la producción de colágeno por las células mesoteliales¹⁵⁶, o como las alteraciones que pueden tener lugar en los derrames neoplásicos con producción de inhibidores de algunas citocinas¹⁵⁷.

En cuanto al papel de los agentes sinfisantes en la liberación de estas citocinas, se ha descrito recientemente el aumento de algunas de ellas tras la instilación de tetraciclinas¹²⁴, quinacrina¹⁵⁸ y talco *in vitro*¹⁵⁹ e *in vivo*¹⁶⁰, aunque su papel en el logro de la sínfisis pleural no queda todavía claro.

Otro posible papel de las células y, por ende, del efecto sinfisante de las tetraciclinas podría recaer en la inhibición que estas sustancias causan en determinadas colagenasas¹⁶¹ -metaloproteinasas degradantes de matriz, (MMPs)- producidas por diversas células -fibroblastos, neutrófilos, macrófagos, células tumorales y mesoteliales- presentes en el espacio pleural.

Los mecanismos celulares implicados en la pleurodesis permanecen aún confusos en muchos aspectos, y en la actualidad constituyen una de las líneas de investigación de nuestro grupo¹⁶⁰. No obstante, por lo expuesto parece claro que el gran protagonismo recae, además de en las células mesoteliales, en otras de origen sanguíneo que son

reclutadas al espacio pleural mediante quimiotaxis , como los de la serie monocito-macrofágica y los neutrófilos. Asimismo, el asentamiento de fibroblastos, que permiten la sínfisis definitiva, se realiza mediante un mecanismo denominado "haptotaxis", que implica su desplazamiento en un medio semisólido. El sustrato ideal para ello es el coágulo de fibrina, cuya presencia sería fundamental para lograr la sínfisis, como ya hemos expuesto previamente. Todo ello permite enlazar los mecanismos celulares de la pleurodesis con el tema fundamental de esta tesis, el **equilibrio coagulación fibrinolisis endopleural**. Relación que se refuerza si tenemos en cuenta la producción por parte de células mesoteliales de PAI-1^{134,135} y el papel que los leucocitos pueden desempeñar en la activación tanto de la coagulación como de la fibrinolisis, con la modulación de dicho papel por diversas linfocinas¹⁶².

5. HALLAZGOS TORACOSCOPICOS:

Los hallazgos toracoscópicos en nuestra serie (Tabla 10) nos han sorprendido en algunos aspectos, puesto que, al contrario de lo esperado, no existieron diferencias significativas entre los grupos de pacientes respecto al grado de adherencias y lesiones encontradas. Estas diferencias sí habían sido puestas de manifiesto en anteriores estudios de nuestro grupo¹⁰³.

Sin embargo, como era de esperar, estos hallazgos se correlacionaron bien con los niveles de pH y otros parámetros bioquímicos, e incluso con los niveles basales de Dímero-D.

La aparente discrepancia con estudios previos puede explicarse si tenemos en cuenta que , a pesar de la no existencia de diferencias significativas, se observó una tendencia a que aquellos pacientes en los que la pleurodesis fracasaba presentasen un pH bajo y mayor nivel de lesiones, a pesar de que no se manifieste en el valor medio; otra posible explicación, a esta ausencia de diferencias, podría apoyar nuestra idea acerca de que masas tumorales similares en volumen y extensión pueden presentar diferente grado de actividad fibrinolítica , con la consiguiente diferencia de agresividad y respuesta a la pleurodesis.

6. PARAMETROS DE COAGULACION-FIBRINOLISIS:

El análisis de los resultados obtenidos al determinar los diferentes parámetros hematológicos de este estudio, referentes a la coagulación y a la fibrinólisis, nos permite demostrar que en los sujetos con un buen resultado de la pleurodesis se produce un marcado incremento de la coagulación y un descenso, también significativo, en la actividad fibrinolítica. Ello corrobora estudios experimentales previos, en este sentido, realizados hace ya más de 15 años por Good y colaboradores¹²⁶, los cuales ya sentaban las primeras bases de la hipótesis, también sustentada por Dryzer¹³² y que tratamos de demostrar con este estudio, según la cual la formación de una malla de fibrina es necesaria para la posterior colonización y producción de colágeno por los fibroblastos, siendo necesaria para ello una importante activación de la coagulación.

Asimismo, como iremos comentando detalladamente, los resultados obtenidos nos ponen en evidencia que el fracaso de la pleurodesis puede estar asociado a un desbalance en el delicado equilibrio entre coagulación y fibrinólisis endopleural, a favor de esta última.

a. Activación de la coagulación endopleural: complejo Trombina-Antitrombina (TAT)

La determinación de los niveles de TAT, que es un marcador de la coagulación^{163,164,149}, de forma seriada, mostró en nuestros pacientes una activación de la coagulación en todos los grupos (Tabla 11). El incremento de la TAT fue significativo a las tres horas ($p < 0,001$), pero había comenzado inmediatamente después de realizar la toracoscopia, lo que se puede observar dado el incremento en los niveles de este parámetro que encontramos en las muestras extraídas tras la toma de biopsias (Fig.9). Este incremento se inició antes de la instilación del talco en el espacio pleural, y continuó posteriormente en las primeras horas.

La marcada activación de la coagulación observada permite la formación de un coágulo de fibrina en todos los grupos, que posteriormente sirva de sustrato para la fibrogénesis, siempre y cuando dicho coágulo se mantenga y no se destruya por acción del sistema fibrinolítico. Sobre esto último, estudios recientes¹⁶⁵ sugieren un importante papel de la trombina, y de los receptores celulares para la misma, en el inicio de la reparación tisular, con acción quimiotáctica y estimuladora para elementos celulares sanguíneos, monocitos y neutrófilos, así como inductora de la producción de colágeno por los fibroblastos.

En cuanto al mecanismo responsable de la importante formación de trombina que observamos, es probable que esté en relación con el trauma local inducido por la introducción del trocar, tal y como describen Agrenius et al¹³¹ al estudiar los efectos de la quinacrina en el equilibrio coagulación-fibrinolisis endopleural, tras colocación de un tubo de drenaje. Sin embargo, otros factores aparecen conjuntamente y podrían estar implicados en dicho mecanismo. Así, se permite que el aire ambiente entre en la cavidad pleural al comienzo de la toracoscopia, reemplazando al líquido de la cavidad que es aspirado simultáneamente. Hace ya más de 30 años que Thorsrud¹⁵ mostró, en un estudio sobre pleurodesis experimental, que la presencia de aire en la cavidad pleural daba lugar a una pequeña efusión con cambios en la celularidad del mismo, y en las características morfológicas del mesotelio, que aparecían a continuación. El papel que la exposición en sí al aire puede jugar en la activación de la coagulación permanece poco claro.

Por otro lado, la declinación observada en los niveles de TAT (Fig.9), tras el pico alcanzado, era de esperar si tenemos en cuenta la corta vida de los complejos de TAT, - menor de 5 horas-, y que ningún nuevo estímulo de la coagulación, por sangrado o trauma pleural, tiene lugar tras la fase inicial.

También los resultados confirman la correlación de los niveles de TAT, (marcador de coagulación), con los de LDH,

(inflamación) , y con el grado de adherencias encontradas durante la toracoscopia. Asimismo , la no existencia de correlación de los niveles basales de TAT con la extensión de las lesiones puede reflejar,- al igual que ocurre con la ausencia de correlación del resultado de la pleurodesis y la extensión tumoral-, que para iguales masas de tejido tumoral la actividad procoagulante puede ser diferente en distintos tipos de neoplasias. Esto depende probablemente de la mayor o menor agresividad de la masa tumoral, ya que la activación de la coagulación participa de forma aún no del todo clara en la extensión e implante de las lesiones metastásicas tumorales^{166,167}.

b. Inhibición de la fibrinólisis: Inhibidor del activador del plasminogeno tipo I (PAI-1).

En el presente estudio hemos determinado sólo el PAI-1, (aunque la técnica que hemos empleado permitía también determinar niveles de PAI-2), porque el PAI-1 parece ser que juega el principal papel en la inhibición de la fibrinólisis en el espacio pleural¹²⁹. Los resultados que hemos obtenido en este parámetro (Tabla 11), con una importante elevación del mismo en todos los grupos y un pico máximo a las 24 horas, sin diferencias significativas entre los grupos (Fig.8), se corresponden con lo descrito previamente por Agrenius y colaboradores¹³⁰, en un grupo mucho más reducido de pacientes, al estudiar los efectos de la quinacrina. En dicho estudio, al no contar con un grupo control, no pudieron establecer claramente si tras la colocación de un tubo de drenaje , sin adición de agente sinfisante, la elevación de PAI-1 jugaba o no un papel esencial en el posterior descenso de la actividad fibrinolítica que observaron en sus pacientes.

Nuestros resultados, con una elevación en los niveles de PAI-1 en el grupo control , tan altos como en el de buen resultado de la pleurodesis, nos llevan a considerar que el PAI, con una estrecha relación con la inflamación, modula la actividad fibrinolítica en el espacio pleural. Esto ocurre

igualmente en los pacientes que sufren, como única acción irritante, la colocación de un tubo de drenaje. Todo ello permite explicar el hecho de que tras la colocación de un tubo endotorácico se pueda obtener una sínfisis pleural en una proporción elevada de casos^{54,89}. Además, nuestros resultados nos sugieren que el estímulo para la producción de PAI en la pleurodesis con talco a través de torascoscopia es inespecífico, es decir, no parece ligado a la acción específica del agente esclerosante. De hecho, como hemos comentado previamente, Carvalho¹⁵¹ ha demostrado recientemente que un simple tubo de drenaje induce rápidamente una significativa inflamación en el espacio pleural, con el resultado de la formación de un exudado estéril. Por ello, el estudio de los valores de PAI-1 en pleura parece ser adecuado para entender el mecanismo biológico de la pleurodesis, pero no para monitorizar la respuesta pleural a los agentes esclerosantes.

c. Fibrinolisis endopleural: Niveles de Dímero-D.

El Dímero-D es un producto resultante de la digestión de la fibrina y es considerado un marcador de fibrinolisis tanto en el plasma como en la pleura^{130,146,147}. Los resultados que hemos obtenido en la determinación de los niveles de Dímero-D, con diferencias significativas entre los distintos grupos estudiados, en relación al logro de la sínfisis pleural, son importantes y ponen de manifiesto que este parámetro podría ser usado para monitorizar la evolución de dicha pleurodesis. Así, la actividad fibrinolítica, determinada por el Dímero-D (Tabla 11), mostró una clara disminución tras la insuflación de talco en el grupo de buen resultado, con una caída significativa ($p < 0,001$) a las 24 horas de la misma. Sin embargo, estos niveles sufrieron un incremento tras la insuflación de talco en el grupo de mal resultado, con un pico significativo a las tres horas ($p < 0,02$), con posterior descenso y nuevo incremento en la muestra obtenida en la recidiva (Fig.10). En el grupo control las modificaciones fueron mínimas.

Por otra parte, al examinar los niveles basales de Dímero-D que se encuentran en todos los grupos, se pone de manifiesto la existencia de una alta actividad fibrinolítica endopleural en los derrames de etiología maligna, hallazgo que coincide con lo descrito previamente por Agrenius y

colaboradores ¹³⁰. Todo ello nos puede explicar el hecho de no encontrar gran cantidad de adherencias en estos derrames al realizar la toracoscopia. No obstante, la existencia de una correlación positiva entre los niveles de Dímero-D basales y el grado de adherencias podría hacernos creer lo contrario. En la comprensión de este fenómeno reside en gran parte el nudo de nuestra investigación. Para explicarlo, hay que tener en cuenta que los niveles de Dímero-D reflejan la existencia de actividad fibrinolítica, sin olvidar que dicha fibrinólisis debe de realizarse sobre un sustrato previamente formado de fibrina, es decir, tras una activación de la coagulación. Por ello, en el caso de las adherencias, se puede explicar la correlación existente entre el número de éstas y los niveles tanto de TAT como de Dímero-D. Ambos niveles elevados reflejarían una activación de la coagulación con la consiguiente fibrinólisis respectivamente, que se está produciendo continuamente. Sin embargo, si existieran niveles bajos de TAT y altos de Dímero-D, se reflejaría la destrucción de fibrina formada previamente. En estas aparentes discrepancias en la interpretación de los valores del Dímero-D, como reflejo de fibrinólisis pero, al mismo tiempo, como indicador de una previa activación de la coagulación con formación de fibrina, se basan los estudios actuales sobre la utilidad de las determinaciones de Dímero-D en sangre para el diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa ^{163,168,169}. En la existencia de esa estrecha relación

entre los niveles de TAT y Dímero-D, nos hemos basado para analizar, en todos los grupos estudiados, un índice que podría reflejar el balance de la coagulación y la fibrinólisis, y que sería el cociente TAT/Dímero-D, del que hablaremos en apartados siguientes.

Otro aspecto a destacar en el estudio de los niveles basales de Dímero-D es la existencia de una estrecha correlación de dichos niveles con la extensión de lesiones en todas las hojas pleurales ($p < 0,005$). Esta mayor actividad fibrinolítica probablemente esté reflejando una mayor agresividad tumoral. Al respecto, recientes estudios publicados^{170,171,172,173,174} relacionan una mayor actividad fibrinolítica en numerosos tipos de tumores con su mayor capacidad invasiva y mal pronóstico. Además con estos estudios recientes se refuerza la idea, mencionada anteriormente, de que no siempre a igual masa tumoral corresponde igual resultado de la pleurodesis, dado que los tumores pueden tener diferente agresividad y actividad fibrinolítica. Esta última, si es elevada, se asocia con mal pronóstico¹⁷³ y tiende a incrementarse en los últimos estadios de la enfermedad tumoral¹⁷⁵.

Dada la aparente paradoja que se observa en el grupo de mal resultado (Fig.12) , en el cual se elevan los niveles de PAI-1 simultáneamente a los de Dímero-D, decidimos estudiar el índice PAI-1/Dímero-D, como un índice que relaciona inhibición con actividad fibrinolítica.

d. Índice de inhibición/fibrinólisis endopleural. Modulación de la actividad fibrinolítica.

Como reflejan las figuras 11 a 13, se produce una elevación de los niveles de PAI simultáneamente a los de Dímero-D en el grupo con mal resultado, sin que ocurra lo mismo en el grupo de talcados con buen resultado. Al realizar el estudio de los índices de PAI-1/Dímero-D en estos grupos, observamos que en el caso de los pacientes talcados con buen resultado se producía un pico, en dicho índice, a las 24 horas del talcaje, con diferencia significativa con los valores que dicho índice alcanzaba en los otros grupos (Tabla 12).

Por ello, nuestra presunción inicial de que la fibrinólisis escapa al control del PAI en los pacientes con fallo de la pleurodesis, se matiza al observar esas diferencias en el índice de inhibición/fibrinólisis entre los grupos

(Fig. 14). En estos pacientes existe una insuficiente actividad inhibidora, - baja actividad PAI-, para la gran actividad fibrinolítica que se desencadena. Dado que no existen diferencias entre los grupos en los niveles de PAI que se alcanzan, parece evidente que la diferencia entre los pacientes con buen y mal resultado estriba en una mayor actividad fibrinolítica de estos últimos. La regulación de la actividad fibrinolítica en todos estos casos no está clara, pudiendo jugar un importante papel las células mesoteliales,

las cuales pueden expresar tanto activador tisular del plasminógeno (TPA, profibrinolítico) como PAI-1 y PAI-2¹⁷⁶ (inhibidores). Además en dicha regulación podrían participar de forma importante otros elementos celulares como leucocitos y macrófagos, además de mediadores de la inflamación, así como las propias células tumorales¹⁷⁰. Al respecto, recientemente Agrenius y colaboradores¹⁵⁸ han descartado la relación entre la interleucina-1B y la activación de la coagulación y fibrinólisis en el espacio pleural tras la instilación de quinacrina. Esta participación celular y de mediadores constituyen una línea de investigación abierta en la actualidad en nuestro grupo.

e. Balance Coagulación/fibrinólisis endopleural: Índice TAT/Dímero-D.

La utilización de índices que permitan monitorizar el balance de coagulación-fibrinólisis ha sido descrita recientemente, sobre todo para el tratamiento de la coagulación intravascular diseminada¹⁷⁷.

En nuestro caso, hemos determinado el índice TAT/Dímero-D en todos los grupos de pacientes, obteniendo un claro aumento del mismo, a favor de la coagulación, en los casos con buen resultado de la pleurodesis (Tabla 12). En los fracasos y en el grupo control el aumento fue mínimo (Fig.15). Este balance desplazado a favor de la coagulación que conduce a la sínfisis pleural permite confirmar nuestra hipótesis, según la cual la pleurodesis se sustenta en la formación de un coágulo de fibrina que permite posteriormente la fibrogénesis por acción de los fibroblastos (Fig.3).

Por otra parte, tanto el pico en este índice como en el índice de inhibición/fibrinólisis (Fig.14), tienen lugar a las 24 horas del talcaje. Por tanto, es evidente que la succión a través del drenaje pleural debe ser mantenida en los niveles más altos entre las 3 y las 48 horas tras la

toracoscopia, con el fin de lograr que contacten ambas hojas pleurales en el momento en que se alcanza el pico más favorable entre la formación y degradación de fibrina. Si ambas superficies pleurales no están en contacto durante este tiempo, bien por una técnica inapropiada o por la existencia de un pulmón atrapado, la formación de fibrina tendrá lugar en cada hoja pleural por separado, pero sin conseguir una sínfisis pleural completa.

7.UTILIDAD PRACTICA DEL ESTUDIO Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Nuestro estudio ha vuelto a validar conocidos parámetros predictivos del resultado de la pleurodesis, como la glucosa y pH, y no confirma la posible validez de la LDH. El modo de relacionar estos parámetros y los resultados obtenidos en el balance coagulación/fibrinólisis requiere nuevos estudios, y nos permite formular hipótesis al respecto. En nuestra opinión el mesotelio debe jugar un importante papel, de tal forma que regula el balance coagulación/fibrinólisis endopleural y los primeros pasos de la fibrosis que siguen a la instilación del talco, todo ello a través de la respuesta inflamatoria. Por eso, a menor mesotelio preservado, con mayor lesión tumoral, es menor el pH, la glucosa y la respuesta inflamatoria, con mayor actividad fibrinolítica, lo que lleva al fracaso de la pleurodesis. Por ello el pH, que refleja la extensión tumoral, puede informarnos acerca de la funcionalidad del mesotelio libre de lesiones. El valor basal del pH puede, de esta forma, servirnos para predecir el resultado de la pleurodesis que depende de mecanismos en cuya modulación interviene el mesotelio. Sin embargo, ni los valores basales de Dímero-D, ni el resto de parámetros de los sistemas de coagulación-

fibrinolisis, nos permiten predecir el resultado de la pleurodesis. Ello es debido a que a nivel basal, en nuestra serie, existían similares valores en todos los grupos. No obstante, lo más destacable en nuestro estudio, con posible aplicación práctica es el diferente perfil de cada grupo (Figuras 11,12 y 13), con una clara declinación en la actividad fibrinolítica en los casos con buen resultado de la pleurodesis, y un precoz incremento de la misma en los casos en que ésta fracasó. Estos resultados podrían permitir, en un futuro, la monitorización de los niveles de Dímero-D, de forma seriada, en cada paciente, mediante técnicas de laboratorio rápidas^{168,178,179}. De esta forma, en aquellos casos en que se observe un incremento de dicho Dímero-D respecto a sus valores basales podría aplicarse localmente un agente farmacológico inhibidor de la fibrinolisis, y conseguir con ello una mejoría de la eficacia clínica de los agentes sinfisantes. De hecho, Ellis y Dano¹⁸⁰ han demostrado recientemente la inhibición específica del activador del plasminógeno tipo uroquinasa por suramina (naftilurea polisulfonada), en algunos tumores. La suramina es una droga que se ha usado en el tratamiento de la tripanosomiasis y actualmente como antineoplásico. Obviamente, será necesario descartar una repercusión sistémica de las alteraciones inducidas en el balance coagulación-fibrinolisis endopleural, antes de intentar cualquier terapia antifibrinolítica local. De otro modo se

podría originar una hipercoagulabilidad sanguínea en nuestros pacientes , que hay que evitar a toda costa. Además, aún desconocemos si la pleurodesis provoca alteraciones en dicho balance a nivel sistémico, al igual que se ha puesto de manifiesto en otras intervenciones sobre el tórax¹⁸¹. Por ello probablemente la aplicación práctica de nuestros resultados deba de esperar a resolver éstas últimas cuestiones.

VI . CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en nuestro estudio, y comentados detenidamente en el texto, nos permiten extraer como conclusiones finales:

(1) La pleurodesis con talco, en el tratamiento del derrame pleural de etiología maligna, tiene en nuestra serie una alta eficacia, un 80%. Ello confirma los resultados obtenidos en otras series publicadas.

(2) El pH sigue siendo, de entre los parámetros bioquímicos y hematológicos estudiados en el líquido pleural, el único que mantiene un alto valor predictivo respecto al resultado de la pleurodesis. De tal forma que para un pH menor de 7,20 el fracaso de la pleurodesis se produce en un 67% de los casos. Además sus valores se correlacionan estrechamente con la extensión de las lesiones tumorales.

(3) Tras la toracoscopia, con o sin instilación de agente sinfisante, se produce una respuesta inflamatoria a nivel pleural. Esta respuesta es más marcada en aquellos casos en los que se instila talco que en el grupo control. Esto se manifiesta en la curva seguida por la LDH, ácido láctico y glucosa, así como en la respuesta celular.

(4) Nuestro estudio no confirma el valor predictivo de la LDH respecto al resultado de la pleurodesis, encontrando que sólo existen diferencias significativas, en los niveles basales de este parámetro, entre los derrames de etiología neoplásica y los benignos. Sí se confirma en nuestra serie la correlación de la LDH con la extensión de las lesiones pleurales y el grado de adherencias encontradas durante la exploración.

(5) Los neutrófilos parecen jugar un importante papel en la sínfisis pleural, ya que se encuentra un aumento significativo de los mismos, en valores absolutos y relativos, en los casos de éxito de la pleurodesis.

(6) En nuestra serie no existieron diferencias significativas en la extensión de las lesiones pleurales entre los grupos de buen y mal resultado de la pleurodesis, tal vez debido a que depende dicho resultado más de la actividad fibrinolítica de la masa tumoral que de su tamaño.

(7) La actividad coagulativa y fibrinolítica basal se encontró elevada en todos los grupos respecto a los valores normales referenciados para el plasma. No existieron diferencias significativas en dicha actividad basal en relación al logro de la pleurodesis, ni entre el grupo de pacientes talcados y el control.

(8) Existe una correlación significativa entre los niveles basales de actividad fibrinolítica, Dímero-D , y la extensión de las lesiones tumorales. Ello podría estar en relación con la mayor agresividad de los mismos.

(9) La práctica de la toracoscopia, con el consiguiente trauma local, origina una activación de la coagulación endopleural, sin que existan diferencias significativas entre los grupos respecto al éxito de la pleurodesis. En dicha activación no parece tener un papel fundamental el agente sinfisante, ya que no existen diferencias significativas, en los niveles de Trombina-antitrombina, entre los pacientes talcados y el grupo control.

(10) EL éxito de la pleurodesis se asocia con un incremento de la coagulación y un descenso de la actividad fibrinolítica endopleural, inducida por el talco, lo que lleva a la formación de un coágulo de fibrina y la posterior sínfisis pleural.

(11) El fracaso de la pleurodesis se asocia a un desbalance en el equilibrio coagulación-fibrinolisis endopleural, a favor de la fibrinolisis. La liberación de inhibidores es insuficiente , en estos casos, para frenar la actividad fibrinolítica.

(12) La succión a través del drenaje pleural debe ser mantenida en sus niveles máximos desde las 3 hasta las 48 horas, tras la toracoscopia, con el fin de que ambas hojas pleurales contacten en el momento de máxima diferencia entre la actividad coagulativa y la fibrinolítica.

(13) La monitorización de los niveles de Dímero-D tras la toracoscopia, puede servir, en un futuro, para actuar con agentes antifibrinolíticos locales en los casos en que dichos niveles aumenten, logrando de este modo una mayor eficacia en el logro de la sínfisis pleural.

VII . RESUMEN

Partiendo de la idea de que la inflamación pleural y el depósito de fibrina tras la instilación del agente sinfisante son necesarios para el logro de una adecuada sínfisis pleural, tratamos de demostrar la hipótesis de que un descenso en la formación de fibrina, o un aumento en la fibrinólisis endopleural, desencadenarían el fracaso de la pleurodesis.

Para ello hemos estudiado los cambios que tienen lugar en el balance coagulación/fibrinólisis endopleural y en otros parámetros bioquímicos, en 104 pacientes sometidos a toracoscopia. Ochenta y uno de ellos- 77 con derrame pleural de etiología maligna y 4 con derrame recurrente de etiología benigna- fueron sometidos a pleurodesis con talco. Los otros 23 pacientes (7 de etiología maligna y 16 de etiología benigna) no se sometieron a talcaje y se incluyeron como grupo control.

Se determinaron de forma seriada, los niveles pleurales de pH, LDH, glucosa, ácido láctico, proteínas, celularidad y, como parámetros de coagulación-fibrinólisis, los niveles de complejo trombina-antitrombina III, Dímero-D e inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1). Todos ellos se determinaron en muestras extraídas basalmente, tras tomar biopsias pleurales, a las tres horas de la exploración, con o sin talcaje, a las 24 horas, 48 horas y en los casos de recidiva del derrame.

La pleurodesis fue un éxito en 56 de los 69 pacientes que pudieron ser evaluados entre los pacientes talcados (80%) y fracasó en el 20% restante, 13 casos. Encontramos un valor predictivo positivo, para el fracaso de la pleurodesis, del 67% para los casos de un pH menor de 7,20. Los valores de pH basales se correlacionaron estrechamente con la extensión de las lesiones pleurales ($p < 0,001$). La toracoscopia y posterior colocación de drenaje originaron por si solas, debido al trauma local, una respuesta inflamatoria de la pleura, con una elevación significativa en los valores de LDH y celularidad en todos los grupos, así como un descenso en la glucosa.

Los niveles basales de coagulación y fibrinólisis fueron similares en todos los grupos. Se observó una correlación positiva y estadísticamente significativa entre los niveles basales de Dímero-D y la extensión de las lesiones pleurales. Los resultados obtenidos pusieron de manifiesto una marcada activación de la coagulación y una producción de PAI en todos los grupos tras la toracoscopia, incluyendo el grupo control. La actividad fibrinolítica, expresada por los niveles de Dímero-D, mostró una caída significativa ($p < 0,001$) a las 24 horas tras el talcaje en los pacientes con un buen resultado de la pleurodesis. En aquéllos en los que ésta fracasó se observó, sin embargo, un incremento en dichos niveles de actividad fibrinolítica, por lo que nuestra principal conclusión es que un incremento en la actividad fibrinolítica

de la pleura se asocia con el fracaso de la pleurodesis, a pesar del aumento significativo de la actividad inhibitoria de la misma (niveles de PAI) que se evidenció en todos los grupos. Asimismo, dado que el máximo pico en la producción de trombina y con menor actividad fibrinolítica (mayor índice TAT/Dímero-D) se produce a las 24 horas, deducimos que la succión pleural debe ser máxima entre las 3 y las 48 horas tras la toracoscopia, con el fin de lograr un adecuado contacto y la formación de fibrina entre las dos hojas pleurales, con la posterior fibrosis que conduce a la sínfisis pleural.

VIII . BIBLIOGRAFIA

1. *Jacobaeus H.C. Über die möglichkeit die zystoskopie beim untersuchung seroser hohlungen anzuwenden. Munch. Med. Wschr. 1910; 40:2090.*
2. *Coua F. Atlas toracoscodicon. Mediolanum. Perling et Kupfer (ed), 1928.*
3. *Siebert W.W. Endothorakale kinematographie. Dtsch Med Wschr. 1930; 1:1003.*
4. *Cantó A., Blasco E., Casillas M., García-Zarza A., Pastor J., Tarazona V., Paris F. Toracosopia diagnóstica. Arch. Bronconeumol 1976; 12:24-27.*
5. *Cantó A., Blasco E., Casillas M., Zarza A., Padilla J., Pastor J., Tarazona V., París F. Thoracoscopy in the diagnosis of pleural effusion. Thorax 1977; 32:550-554.*
6. *Sebastian Quetglas F., Salvatierra Velázquez A., López Pujol J.eds. La Toracosopia. Madrid: Jarpyo ed. 1985.*
7. *Loddenkemper R. Toracosopia. Técnica e indicaciones. En: Rodríguez-Panadero F. (ed). Patología pleural. Monografías Clínicas en Neumología nº 7. Barcelona: DOYMA. 1993; 11-18.*

8.Schaberg T., Loddenkemper R. Toracoscopia. Un método útil para el diagnóstico de las enfermedades pulmonares difusas. En: Rodríguez -Panadero F. (ed). Patología pleural. Monografías Clínicas en Neumología nº 7. Barcelona: DOYMA. 1993; 19-27.

9.Rodríguez -Panadero F. Toracoscopia. En :Libro del año : Neumología 1992. Madrid: SANED. 1992; 201-219.

10.Spengler L. Zur Chirurgie des pneumothorax: Mitteilung über 10 eigene fälle von geheilten tuberkulosen Pneumothorax, verbunden in 6 Fällen mit gleichzeitiger Heilung der lungentuberkulose. Beitr Z. Klin Chir 1906; 49:68-89.

11.Bethune N. Pleural poudrage. A new technique for the deliberate production of pleural adhesions as a preliminary to lobectomy. J.Thorac. Surg. 1935; 4: 251-261.

12.Müller J.H. Über die Verwendung von Künstlichen radioaktiven Isotopen zur Erzielung von localisierten biologischen Strahlenwirkunken. Experientia 1945; 1:199-200.

13.Albertelli J., Monaco H., O'Connor T. Mostaza nitrogenada en cavidades serosas para el tratamiento de tumores malignos avanzados. Prensa Méd. Argent. 1954; 41:201-205.

14. Gelhorn A., Zaidenweber J., Ultman J., Hirschberg E. The use of atabrine (Quinacrine) in the control of recurrent neoplastic effusions. *Dis. Chest* 1961; 39: 165-176.

15. Thorsrud GK. Pleural reactions to irritants. An experimental study with special reference to pleural adhesions and concrescence in relation to pleural turnover of fluid. *Acta Chir. Scand.* 1965; Suppl 355:1-74.

16. Rubinson R.M. y Bolooki H. Intrapleural tetracycline for control of malignant pleural effusion: a preliminary report. *South Med. J.* 1972, 65:847-849.

17. Paladine W., Cunningham TJ., Sponzo R., Donovan M., Olson K., Horton J. Intracavitary bleomycin in the management of malignant effusions. *Cancer* 1976; 38:1903-1908.

18. Sutedja G., Stam J. Fibrin glue for pleurodesis in malignant pleurisy: A preliminary report. *Eur Respir J* 1989; 2, 8:711s.

19. Setz B., Delpierre S., Choux R., Lama A., Boutin C. Etude experimentale des effets pleuraux de la pulvérisation, sous controle thoracoscopique, d'une colle de fibrine (Tissucol). *Rev Mal Resp* 1989; 6:537-542.

20. Loscertales Abril J. Indicaciones quirúrgicas del NE. En: Loscertales Abril J., Ayarra Jarne FJ., García Díaz FJ, Arenas Linares C., Rico Alvarez A. eds .Neumotórax espontáneo. Madrid: ELBA S.A 1988;131-133.

21. Almind M, Lange P, Viskum K. Spontaneous pneumothorax: comparison of simple drainage, talc pleurodesis, and tetracycline pleurodesis. Thorax 1989; 44:627-630.

22. Viskum K., Lange P., Mortensen J. Long term sequelae after talc pleurodesis for spontaneous pneumothorax. Pneumologie 1989; 43:105-106.

23. Busch E, Barlam BW., Wallace J. Intrapleural tetracycline for spontaneous pneumothorax in acquired immunodeficiency syndrome. Chest 1991; 99:1036-1037.

24. Alfageme I., Moreno L., Huertas C., Vargas A., Hernandez J., Beiztegui A. Spontaneous pneumothorax: Long-term results with tetracycline pleurodesis. Chest 1994; 106: 347-350.

25. Read CA., Reddy VD., O'Mara TE., Richardson MSA. Doxycycline pleurodesis for pneumothorax in patients with AIDS. Chest 1994; 105:823-825.



26. Wait MA., Dal Nogare AR. Treatment of AIDS-related spontaneous pneumothorax. A decade of experience. *Chest* 1994; 106:693-696.
27. Kimmel RD., Karp MP., Cascone JJ., Zinns JS. Talc pleurodesis during videothoracoscopy for pneumocystis carinii pneumonia-related pneumothorax. A new technique. *Chest* 1994; 105: 314-315.
28. Sudduth C., Sahn SA. Pleurodesis for nonmalignant pleural effusions. Recommendations. *Chest* 1992; 102:1855-1860.
29. Chrétien J., Hirsch A., Danel C, Aeloni J. Diagnostic aspects. En: Chrétien J., Hirsch A. Eds. *Diseases of the pleura*. Nueva York: Masson Publishing USA, Inc; 1983:152-164.
30. Rodríguez Panadero F. Tumores pleurales secundarios. En: Rodríguez Panadero F. eds. *Monografías clínicas en Neumología*, nº 7. *Patología pleural*. Barcelona: DOYMA; 1993:44-50.
31. Rodríguez Panadero F., Borderas Naranjo F., López Mejías J. Pleural metastatic tumors and effusions. Frequency and pathogenic mechanisms in a post-mortem series. *Eur Respir J* 1989; 2:366-369.
32. Reshad K., Inui K., Takeuchi Y., Takahashi Y., Hitomi S. Treatment of malignant pleural effusion. *Chest* 1985; 88:393-397.

33. American College of Chest Physicians. Current issues in pleurodesis. *Pulmonary perspectives* 1991; 8, 2:9-10.
34. Anderson CB., Philpott GW., Ferguson TB. The treatment of malignant pleural effusions. *Cancer* 1974; 33:916-922.
35. Lambert CJ., Shah HH., Urschel HC. The treatment of malignant pleural effusions by closed trocar tube drainage. *Ann Thorac Surg* 1967; 3:1-5.
36. Weese JL., Schouten JT. Internal drainage of intractable malignant pleural effusions. *Wisconsin Med J.* 1984; 83:21-23.
37. Tsang V., Fernando HC., Goldstraw P. Pleuroperitoneal shunt for recurrent malignant pleural effusions. *Thorax* 1990; 45:369-372.
38. Milsom JW., Krom IL., Rheuban KS., Rodgers Bm. Chylothorax: an assessment of current surgical management. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg* 1985; 89:221-227
39. Hussain SA. Pleuroperitoneal shunt. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1985; 90:795.

40. Varela G. Descripción de un método para practicar toracocentesis evacuadoras repetidas en pacientes con derrame pleural maligno no tratable. *Arch Bronconeumol* 1994; 30:16-18.
41. Weick JK., Kiely Jm., Harrison Jr EG., Carr DT., Scanlow Pw. Pleural effusion in lymphoma. *Cancer* 1973, 31: 848-853.
42. Boutin C., Astoul PH., Viallat JR, Sellier P. Mesotelioma Pleural: Diagnóstico, pronóstico y tratamiento. En: Rodríguez Panadero F. eds. *Monografías clínicas en Neumología nº 7. Patología pleural*. Barcelona: DOYMA; 1993:35-44.
43. Rivas de Andres JJ. Pleurodesis. En :Sebastian Quetglas F., Salvatierra Velazquez A., López pujol J. eds. *La Toracosopia*. Madrid : Jarpyo ed. 1985:137-150.
44. Martini N., Bains MS., Beattie EJ. Indications for pleurectomy in malignant effusion. *Cancer* 1975; 35: 734-738.
45. Rusch VW., Figlin R., Godwin D., Piantadosi S. Intrapleural cisplatin and cytarabine in the management of malignant pleural effusions: a Lung Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol* 1991; 9:313-319.

46. Leininger Bj., Barker WL., Langton Ht. A simplified method for management of malignant pleural effusion. *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* 1969; 58: 758-763.

47. Austin EH., Fyle MW. The treatment of recurrent malignant pleural effusions. *Ann Thorac Surg* 1979; 28: 190-203.

48. Anderson AP., Brincker H. Intracavitary Thiotepa in malignant pleural and peritoneal effusions. *Acta Radiol* 1968; 7:369-378.

49. Shurland LG., Weisberger AS. Intracavitary 5-fluoruracil in malignant effusions. *Arch. Intern. Med* 1965; 116: 431-433.

50. Desai SD., Figueredo A. Intracavitary doxorubicin in malignant effusions. *Lancet* 1979; 1(8121):872.

51. Vargas FS., Wang N-S, Lee HM., Gruer SE., Sassoon CSH., Light RW. Effectiveness of bleomycin in comparison to tetracycline as pleural sclerosing agent in rabbits. *Chest* 1993; 104:1582-1584.

52. Ostrowski MJ., Halsall GM. Intracavitary bleomycin in the management of malignant effusions: A multicenter study. *Cancer Treat Rep.* 1982; 66:1903-1907.

53. Bitran JD., Brown C., Desser RK., Kozloff MF., Shapiro C.,

Billings AA. Intracavitary Bleomycin for the control of malignant effusions. *J Surg Oncol* 1981; 16:273-277.

54.Izbicki R., Weihing BT., Baker L., Caoili EM., Vaitkevicius VK. Pleural effusion in cancer patients. A prospective randomized study of pleural drainage with the addition of radioactive phosphorous to the pleural space vs. pleural drainage alone. *Cancer* 1975; 36: 1511-1518.

55.Croll MN., Brady LW. Intracavitary uses of colloids. *Sem. Nucl. Med.* 1979; 9:108-113.

56.Robinson CL. Autologous blood for pleurodesis in recurrent and chronic spontaneous pneumothorax. *Can J. surg* 1987, 30: 428-429.

57.Kreuser ED., Seifried E., Harsch U., Brass B., Schreml W., Heimpel H. Fibrin pleurodesis in malignant pleural effusions. *Dtsch Med. Wochenschr.* 1985; Sep 6 110 (36): 1365-1368.

58.Rivas de Andrés JJ. Pleurodesis. En: Fontán J. ed. *Patología pleural*. La Coruña: Fontan, Xunta de Galicia. 1992; 241-257.

59.Webb HE., Oaten SW., Pike CP. Treatment of malignant ascitic and pleural effusions with *Corynebacterium parvum*. *Brit Med J* 1978; 1: 338-340.

60. Millar JW., Hunter AM., Horne NW. Intrapleural immunotherapy with *Corynebacterium parvum* in recurrent malignant pleural effusions. *Thorax* 1979; 35: 856-858.
61. Felletti R., Ravazzoni C. Intrapleural *Corynebacterium parvum* for malignant pleural effusions. *Thorax* 1983; 38:22-24.
62. Hillerdall G., Kiviloog J., Nöu E, Steinholtz L. *Corynebacterium parvum* in malignant pleural effusion. A randomized prospective study. *Eur J Respir Dis* 1986; 69:204-206.
63. Rossi GA., Felletti R., Balbi B., Sacco O., Cosulich E., Risso A. Melioli G., Ravazzoni C. Symptomatic treatment of recurrent malignant pleural effusions with intrapleurally administered *Corynebacterium parvum*. Clinical response is not associated with evidence of enhancement of local cellular-mediated immunity. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 885-890.
64. Ostrowsky MJ., Priesstman TJ., Houston RF., Martin WM. A randomized trial of intracavitary bleomycin and *Corynebacterium parvum* in the control of malignant pleural effusions. *Radiother Oncol* 1989; 14:19-26.

65. Taylor SA., Hooton NS., Mc Arthur AM. Quinacrine in the management of malignant pleural effusions. *Br J Surg.* 1977; 64:52-53

66. Bayly TC., Kisner OL., Sybert A. Tetracycline and quinacrine in control of malignant pleural effusions. *Cancer* 1978; 41: 1188-1192.

67. Stiksa G., Korsgaard R., Simonsson BG. Treatment of recurrent pleural effusion by pleurodesis with quinacrine. Comparison between instillation by repeated thoracocenteses and by tube drainage. *Scand J Resp Dis* 1979; 60: 197-205.

68. Bjorkman S., Elisson LO., Gabrielsson J. Pharmacokinetics of quinacrine after intrapleural instillation in rabbits and man. *J Pharm Pharmacol* 1989; 41:160-163.

69. Janzing HMJ., Derom A., Derom E., Eeckhout C., Derom F., Rosseel MT. Intrapleural quinacrine instillation for recurrent pneumothorax or persistent air leak. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 368-371.

70. Hauck H., Bull PG., Pridun N. Complicated pneumothorax: Short-and long-term results of endoscopic fibrin pleurodesis. *World J Surg* 1991; 15: 146-150.

71. Berruyer M., Amiral J., French P., Belleville J., Bastien O, Clerc J., Kassir A., Estanove S., Dechavanne M. Immunization by bovine thrombin used with fibrin glue during cardiovascular operations. Development of thrombin and factor V inhibitors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105:892-897.

72. Bänninger H., Hardegger T., Tobler A., Barth A., Schüpbach P., Reinhart W., Lämle B., Furlan M. Fibrin glue in surgery: frequent development of inhibitors of bovine thrombin and human factor V. *Brit J Haemat* 1993; 85: 528-532.

73. Wallach HW. Intrapleural therapy with tetracycline and lidocaine for malignant pleural effusions. *Chest* 1978; 72:246.

74. Good JT Jr. , Sahn SA. Intrapleural therapy with tetracycline in malignant pleural effusions. The importance of proper technique. *Chest* 1978; 74:602.

75. Sherman S., Ravikrishnan KP., Patel AS., Seidman JC. Optimum anesthesia with intrapleural lidocaine during chemical pleurodesis with tetracycline. *Chest* 1988; 93: 533-536.

76. Wooten SA., Barbarash RA., Strange CS., Sahn SA. Systemic absorption of tetracycline and lidocaine following intrapleural instillation. *Chest* 1988; 94, 5:960-963.

- 77.Sahn Sa., Good Jt Jr. The effect of common sclerosing agents on the rabbit pleural space. *Am Rev respir Dis* 1981; 124: 65-67.
- 78.Wallach HW. Intrapleural tetracycline for malignant pleural effusions. *Chest* 1975;68: 510-512.
- 79.Sahn SA., Good JT. Jr., Potts DE. The pH of sclerosing agents. A determinant of pleural symphysis.*Chest* 1979; 76: 198-200.
- 80.Boutin C., Rey F., Viallat JR. Etude randomisée de l'efficacité du talcage thoracoscopique et de l'instillation de tétracycline dans le traitement des pleurésies cancéreuses récidivantes. *Rev Mal resp* 1985; 2:374.
- 81.Gravelyn Tr., Michelson MK., Gross BH., Sitrin RG. Tetracycline pleurodesis for malignant pleural effusions. A 10-year retrospective study.*Cancer* 1987; 59:1973-1977.
- 82.Martínez E., Aparicio J., Sanchis J., Fullana J., Sanchis F., Montalar J., Marco V. Pleurodesis con tetraciclinas en el tratamiento del derrame pleural maligno. Estudio retrospectivo de 91 casos. *Med Clin (Barc)* 1993; 101: 2101-204.

83. Heffner JE., Unruh LC. Tetracycline pleurodesis adios, farewell, adieu. *Chest* 1992;101:5-7.
84. Light RW., Wang N-S., Sassoon CSH., Gruer SE., Vargas FS. Comparison of the effectiveness of tetracycline and minocycline as pleural sclerosing agents in rabbits. *Chest* 1994; 106:577-582.
85. Starkey GW. Recurrent malignant pleural effusions. *N Engl J Med* 1964; 270: 436-438.
86. Shedbalkar AR., Head JM., Head LR., Murphy DJ., Mason JH. Evaluation of talc pleural symphysis in management of malignant pleural effusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971; 61:492-497.
87. Harley HRS. Malignant pleural effusions and their treatment by intercostal talc pleurodesis. *Br J Dis Chest* 1979; 73: 173-177.
88. Adler RH., Sayek I. Treatment of malignant pleural effusion: A method using tube thoracostomy and talc. *Ann Thorac Surg* 1976;22: 8-15.
89. Sorensen PG., Svendsen TL., Enk B. Treatment of malignant pleural effusion with drainage, with and without instillation of talc. *Eur J Respir Dis* 1984; 65: 131-135.

90. Weissberg D. Talc pleurodesis: a controversial issue. *Poumon-Coeur* 1981; 37: 291-294.

91. Miguères J. Jover A. Indications du talcage de pléure sous pleuroscopie au cours des pleurésies malignes récidivantes. *Poumon-Coeur* 1981; 37: 295-297.

92. Boutin C., Viallat JR., Cagnino P., Farisse P. Thoracoscopy in malignant pleural effusions. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 588-592.

93. Viallat JR., Tubiana N., Boutin C., Farisse P., Lejeune C. Carcassonne Y. Pleurésies des hémopathies: Intérêt du talcage thoracoscopique. *Rev Pneumol Clin* 1986; 42: 274-278.

94. Fentiman IS., Rubens RD., Hayward JL. Control of pleural effusions in patients with breast cancer. A randomized trial. *Cancer* 1983; 52: 737-739.

95. Cantó A., Rivas J., Moya J., Saumench J., Pac J., Morera E. Ferrer G. Derrames pleurales de etiología maligna. Utilización del talco, mediante la toracosopia, como método eficaz de pleurodesis. *Med Clin* 1985; 84: 806-808.

96. Sanchez-Armengol A., Rodríguez-Panadero F. Survival and talc pleurodesis in metastatic pleural carcinoma, revisited. *Chest* 1993; 104:1482-1485.

97. Rodríguez Panadero F., Sánchez Gil R. Pleurodesis en derrames pleurales malignos. En: Rodríguez Panadero F. eds. *Monografías clínicas en Neumología, nº7. Patología Pleural*. Barcelona: DOYMA; 1993:87-92.

98. Weissberg D., Ben-Zeev I. Talc pleurodesis. Experience with 360 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 689-695.

99. Aelony Y., King R., Boutin C. Thoracoscopic talc poudrage pleurodesis for chronic recurrent pleural effusions. *Ann Intern Med* 1991; 115: 778-782.

100. Webb WR., Ozmen V., Moulder PV., Shabahang B., Breaux J. Iodized talc pleurodesis for the treatment of pleural effusions. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 881-886.

101. Rodríguez Panadero F., López mejías J. Survival time of patients with pleural metastatic carcinoma predicted by glucose and pH studies. *Chest* 1989; 95, 2:320-324.

102. Rodríguez Panadero F., López Mejías J. Low glucose and pH levels in malignant pleural effusions. *Am Rev respir Dis* 1989; 139: 663-667.

103. Sánchez Gil R. Pleurodesis con talco en los derrames pleurales recidivantes. Tesis Doctoral , Universidad de Sevilla. 1990.

104. Sahn SA., Good JT jr. Pleural fluid pH in malignant effusions. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Ann Intern Med* 1988;108: 345-349.

105. Research Committee of the British Thoracic Association and the Medical Research Council Pneumoconiosis Unit. A survey of the long term effects of talc and Kaolin pleurodesis. *Br J Dis Chest* 1979; 73: 285-288.

106. Rinaldo JE., Owens GR., Rogers RM. Adult respiratory distress syndrome following intrapleural instillation of talc. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85:523-526.

107. Weissberg D. Talc and adult respiratory distress syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 87:474.

108. Bouchama A., Chastre J., Gaudichet A., Soler P., Gibert C. Acute pneumonitis with bilateral pleural effusion after talc pleurodesis. *Chest* 1984; 86, 5; 795-797.

109. Boutin C., Viallat JR., Rey F. A propos du talcage pleural. *Presse Med* 1986; 15: 123.

110. Walker-Renard PB., Vaughan LM., Sahn SA. Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Intern Med* 1994; 120: 56-64.

111. Bresticker MA., Oba J., LoCicero J., Greene R. Optimal pleurodesis: A comparison study. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 364-367.

112. Hartman DL., Gaither JM., Kesler KA., Mylet DM., Brown JW., Mathur PN. Comparison of insufflated talc under thoracoscopic guidance with standard tetracycline and bleomycin pleurodesis for control of malignant pleural effusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 743-748.

113. Caminero Luna JA. Pleurodesis. *Med Clin (Barc)* 1993; 101: 212-215.

114. Reid PT., Rudd RM. Management of malignant pleural effusion. *Thorax* 1993; 48: 779-780.

115. Rodríguez Panadero F. *Pleurodesis : Aspectos polémicos*. Arch Bronconeumol 1994; 30: 177-180.

116. Steinbach M. *Pleural reaction to primary and secondary infection with tubercle bacilli*. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 1927/28; 25:779-781.

117. Hanrahan EM., Adams R., Klopstock R. *The role of experimentally produced intrapleural adhesions in extrapleural pneumolysis and in the prevention of surgical atelectasis in animals*. J Thorac Surg. 1940; 10:285-299.

118. Frankel A., Krasna I., Baronofsky ID. *An experimental study of pleural symphysis*. J. Thorac and Cardiovasc. Surg. 1961; 42:43-51.

119. Antony VB., Sahn SA., Repine JE. *Experimental models of inflammation in the pleural space*. In: Chrétien J., Bignon J., Hirsch A. eds. *The pleura in health and disease*. New York : Marcel Dekker 1985; 387-400.

120. Good JT Jr., Sahn SA. *Does neutropenia prevents tetracycline induced pleural symphysis (fibrosis)?*. Am Rev Respir Dis 1980; 121:141.

121. Antony VB. *Pleurodesis- Testing the waters. Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 775-776.

122. Antony VB., Rothfuss KJ., Godbey SW, Sparks JA., Hott JW. *Mechanism of tetracycline hydrochloride induced pleurodesis: Tetracycline hydrochloride stimulated Mesothelial cells produce a Growth factor like activity for fibroblasts. Am rev respir Dis* 1992; 146: 1009-1013.

123. Antony VB., Godbey SW., Kunkel SL., Hott JW., Hartman DL., Burdick MD., Strieter RM. *Recruitment of inflammatory cells to the pleural space. Chemotactic Cytokines, IL-8, and Monocyte chemotactic Peptide-1 in human pleural fluids. Journal of Immunology*, 1993; 151: 7216-7223.

124. Ching-chi Lin, Chuan-Chuan Liu, Ching-Yuang Lin. *Changes in cell population and Tumor Necrosis Factor, Interleukin-6, and Interleukin-8 in malignant pleural effusions after treatment with intrapleural tetracycline. Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1503-1506.

125. Antony VB., Sahn SA., Mossman B., Gail DB., Kalica A. *Pleural cell biology in health and disease. Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1236-1239.

126. Good JT., Taryle DA., Hyers TM., Sahn SA. Clotting and fibrinolytic activity of pleural fluid in a model of pleural adhesions. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 903-908
127. Good JT, Hyers TM., Maulitz RM, Kaplan RL., Sahn SA. An hypothesis for tetracycline induced pleural symphysis: Impairment of the fibrinolytic system. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119 supp: A118.
128. Good JT Jr., Hyers TM, Sahn SA. Intrapleural heparin prevents tetracycline induced pleural symphysis. *Clin Res* 1980; 28: A56.
129. Idell S., Girard W., Koenig KB., McLarty J., Fair DS. Abnormalities of pathways of fibrin turnover in the human pleural space. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 187-194.
130. Agrenius V., Chmielewska J., Widström O., Blombäck M. Pleural fibrinolytic activity is decreased in inflammation as demonstrated in quinacrine pleurodesis treatment of malignant pleural effusion. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1381-1385.
131. Agrenius V., Chmielewska J., Widström O., Blombäck M. Increased coagulation activity of the pleura after tube drainage and quinacrine instillation in malignant pleural effusion. *Eur Respir J.* 1991; 4: 1135-1139.

132. Dryzer SR., Joseph J., Baumann M., Birmingham K., Sahn SA., Strange C. Early inflammatory response of mynocyline and tetracycline on the rabbit pleura. *Chest* 1993; 104: 1585-1588.

133. Donaldson K., Brown GM., Bolton RE., Davis JMG. Fibrinolysis by rat mesothelial cells in vitro: the effect of mineral dusts at non-toxic doses. *Br. J. Exp Path.* 1988; 69: 487-494.

134. Lenz SP., Green FHY., Murphy PG., Lee M., Hart DA. Expression of plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor by rat mesothelioma induced by asbestos. *Cancer Lett.* 1993; 68:119-127.

135. Whawell SA., Wang Y., Fleming KA., Thompson EM., Thompson JN. Localization of plasminogen activator inhibitor-1 production in inflamed appendix by in situ mRNA hybridization. *J. Pathol* 1993; 169:67-71.

136. Mosher DF. Trastornos de la Coagulación. En: Wyngaarden JB., Smith LLH Jr. eds. *Tratado de Medicina Interna de Cecil.* Mexico: Interamericana McGraw-Hill. 1991; 1177-1199.

137. Sherry S. Hemostasis. En: Sherry S. ed. *Fibrinolysis, Thrombosis, and Hemostasis: Concepts, perspectives, and clinical applications*. Philadelphia: Lea & Febiger. 1992;71-88.

138. Moake JL. Estados de Hipercoagulabilidad. Nuevos avances en el conocimiento de antiguos problemas. *Hospital Practice (ed esp)* 1991; 6, num 7: 15-26.

139. Sherry S. Basic concepts of fibrinolysis. En : Sherry S. eds. *Fibrinolysis, Thrombosis, and Hemostasis: Concepts, perspectives, and clinical applications*. Philadelphia: Lea & Febiger. 1992; 3-30.

140. Fujii S., Lucore CL., Hopkins WE., Billadello JJ., Sobel BE. Induction of synthesis of plasminogen activator inhibitor type-1 by tissue-type plasminogen activator in human hepatic and endothelial cells. *Thromb Haemostas* 1990; 64: 412-419.

141. Reilly TM., Green plate G., Timmemans PBMWM. Tissue plasminogen activator induced secretion of type-1 plasminogen activator inhibitor in cultured human fibroblasts. *Thromb Res* 1989; 55:619-625.

142. Fujii S., Sobel BE. Determinants of induction of increased synthesis of Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 in human endothelial cells by t-PA. *Thromb Haemostas* 1992; 67: 233-238.

143. Rubio N. Receptores celulares de los componentes de la fibrinolisis. *Sangre* 1991;36 suppl 3:15-22.

144. Rodríguez Panadero F., Del Rey Pérez JJ. Survival of malignant pleural mesothelioma as compared to metastatic carcinomas. *Eur Respir Rev* 1993; 3: 11,208-210.

145. Stief TW., Lenz P., Becker U., Heimbürger N. Determination of plasminogen activator inhibitor (PAI) capacity of human plasma in presence of oxidants: a novel principle. *Thromb. Res.* 1988; 50:559-573.

146. Seljeflot I., Arnesen H., Eritsland J., Smith P. D-dimer test after standardized coagulation. A new assay for global evaluation of the unstimulated fibrinolytic system. *Fibrinolysis* 1993; 7:303-307.

147. Rowbotham B., Whitaker AN., Masci P. D-dimer antibodies. Powerful reagents for the study of human thrombosis and fibrinolysis. *Fibrinolysis* 1993; 7, 2:9-11.

148. Rylatt DB., Blake AS., Cottis LE., et al. An immunoassay for human D-dimer using monoclonal antibodies. *Thromb Res* 1983; 31:767-778.

149. Pelzer H., Schwarz A., Heimbürger N. Determination of human Thrombin-AntithrombinIII complex in plasma with an Enzyme-linked Immunosorbent Assay. *Thromb. Haemost* 1988; 59:101-106.

150. Good JT Jr, Taryle DA., Sahn SA. The pathogenesis of low glucose, low pH malignant effusions. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:737-741.

151. Carvalho P., Kirk W., Butler J., Charan NB. Effects of tube thoracostomy on pleural fluid characteristics in sheep. *J. Appl. Physiol.* 1993; 74(6):2782-2787.

152. Taryle DA, Good JT Jr, Sahn SA. Acid generation by pleural fluid: possible role in the determination of pleural fluid pH. *J Lab Clin Med* 1979; 93:1041-1046.

153. Peao MND., Aguas AP., Grande NR. Cellular kinetics of inflammation in the pleural space of mice in response to the injection of exogenous particles. *Exp. Lung Res.* 1992; 18: 863-876.

154. Antony VB., Godbey SW., Sparks JA., Hott JW. Pleural mesothelial cells release a growth factor for fibroblasts. *Eur Respir Rev* 1993; 3: 11, 156-158.

155. Antony VB., Owen CL., Hadley KJ. Pleural mesothelial cells stimulated by asbestos release chemotactic factors for neutrophils in vitro. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:199-206.

156. Baumann MH., Heinrich K., Sahn SA., Strange C. Pleural macrophages differentially alter mesothelial cell growth and collagen production. *Inflammation* 1993; 17: 1-12.

157. Baughman RP., Lower EE. An inhibitor of tumor necrosis factor found in pleural effusions. *J Lab Clin Med* 1991; 118:326-331.

158. Agrenius V., Ukale V., Widström O., Källenius G., Svenson SB. Quinacrine-induced pleural inflammation in malignant pleurisy: Relation between drainage time of pleural fluid and local Interleukin-18 levels. *Respiration* 1993; 60: 366-372.

159. Hartman DL, Godbey SW., Yu L., Antony VB. Talc stimulates interleukin-8 release by human mesothelial cells (HPMC) in vitro. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147, 4(2):A797.

160. Ayerbe R., Rodríguez Panadero F., Martín J., Segado A., Sanchez J., Antony VB. Neutrophils, IL-8 and outcome of talc pleurodesis. *Eur Respir J* 1994; 7 Suppl 18:270s

161. Hurewitz AN., Wu CHL., Mancuso P., Zucker S. Tetracycline and doxycycline inhibit pleural fluid metalloproteinases. A possible mechanism for chemical pleurodesis. *Chest* 1993; 103:1113-1117.

162. Edwards RL., Rickles FR., The role of leukocytes in the activation of blood coagulation. *Seminars in hematology* 1992; 29 (3): 202-212.

163. Amelsberg A., Zurborn KH., Gärtner U., Kiehne KH., Preube AK., Bruhn HD. Influence of heparin treatment on biochemical markers of an activation of the coagulation system. *Thromb. Res* 1992; 166: 121-131.

164. García Frade LJ., García Avello A. Análisis de la respuesta fibrinolítica en la coagulación intravascular diseminada. *Sangre* 1993; 38 (3):221-224.

165. Stiernberg J., Redin WR., Warner WS., Carney DH. The role of thrombin and thrombin receptor activating peptide (TRAP-508) in initiation of tissue repair. *Thromb Haemostas* 1993; 70:158-162.

166. Kemkes-Matthes B., Bleyl H. Factor IX₁-antithrombin (IX₁-AT) and thrombin-antithrombin (TAT) complexes in lung cancer patients. *Ann Hematol* 1992; 64:35-39.

167. Bartoloni C., Guidi L., Tricerri A., Patriarca F., Pili R., Cursi F., Canetta M., Capelli A., Vangeli M., Salvati F. y Gambassi G. Latent coagulation disorders evaluated by the assay of plasma thrombin-antithrombin III complexes in a large series of "solid tumours". *Oncology* 1992; 49:426-430.

168. Pappas AA., Dalrymple G., Harrison K., Purnell G., Canton M., Palmer S., Fink LM. The application of a rapid D-Dimer test in suspected of pulmonary embolus. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117:977-980.

169. Rodríguez Panadero F. El Dímero-D en el tromboembolismo pulmonar. *NEUMOSUR* 1994; 6,3:115-117.

170. Jankun J., Merrick HW., Goldblatt PJ. Expression and localization of elements of the plasminogen activation system in benign breast disease and breast cancers. *J. Cell Biochem.* 1993; 53:135-144.

171. Gris JC., Schved JF., Marty-Double C., Mauboussin JM., Balmes P. Immunohistochemical study of tumor cell-associated plasminogen activators and plasminogen activator inhibitors in lung carcinomas. *Chest* 1993; 104:8-13.
172. Hasui Y., Marutsuka K., Nishi S., Kitada S., Osada Y., Sumiyoshi A. The content of urokinase-type plasminogen activator and tumor recurrence in superficial bladder cancer. *J. Urol* 1994; 151:16-20.
173. Kobayashi H., Moniwa N., Sugimura M, Shinohara H., Ohi H., Terao T. Increased cell-surface urokinase in advanced ovarian cancer. *Jpn. J. Cancer Res.* 1993; 84:633-640.
174. Grondahl-Hansen J., Christensen IJ., Rosenquist C., Brønner N., Mouridsen HT., Dano K., Blichert-Toft M. High levels of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in cytosolic extracts of breast carcinomas are associated with poor prognosis. *Cancer Res.* 1993; 53:2513-2521.
175. De Vries TJ., Quax PHA., Denijn M., Verrijp KN., Verheijen JH., Verspaget HW., Weidie UH., Ruiters DJ., Van Muijen GNP. Plasminogen activators, their inhibitors, and urokinase receptor emerge in late stages of melanocytic tumor progression. *Am. J. Pathol.* 1994; 144:70-81

176. Idell S., Zwieb C., Kumar A., Koenig K., Johson R. Pathways of fibrin turnover of human pleural mesothelial cells in vitro. *Am J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1992; 7:414-426.

177. Kario K., Matsuo T., Kodama K., Matsuo M., Yamamoto K., Kobayashi H. Imbalance between thrombin and plasmin activity in disseminated intravascular coagulation. Assessment by the Thrombin-Antithrombin-III Complex/Plasmin-alpha-2-Antiplasmin Complex ratio. *Haemostasis* 1992; 22:179-186.

178. Kario K., Matsuo T., Kabayashi H., Matsuo M., Yamamoto K., Sakurai G., Baba M. Rapid quantitative evaluation of plasma D-Dimer levels in thrombotic states using an automated latex photometric immunoassay. *Thromb Res* 1992; 66:179-189.

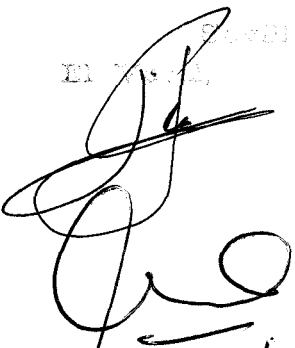
179. Gogstad GO., Dale S., Brosstad F., Brandsnes O., Holtlund J., Mork E., Gärtner E., Borch SM. Assay of D-dimer based on immunofiltration and staining with gold colloids. *Clin Chem* 1993; 39,10:2070-2076.

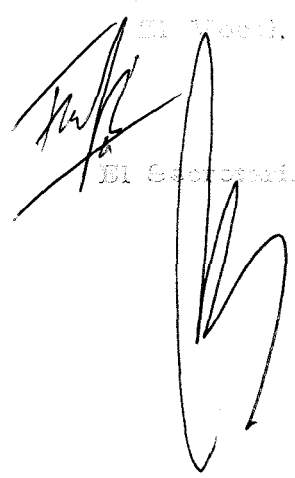
180. Ellis V., Dano K. Specific inhibition of the activity of the urokinase receptor-mediated cell-surface plasminogen activation system by suramin. *Biochem. J.* 1993; 296:505-510.


181. Onizuka M., Miyauchi T., Mitsui K., Suzuki N., Ueno H., Goto K., Masaki T., Hori M. Plasma levels of endothelin-I and thrombin-antithrombin III complex in patients undergoing open chest operations. *J Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1993 105:559-560.

Reunido el día 16 de JUNIO de 1951 en el día de la semana de ... de ...
ALEJANDRO SEGADA SORIANO

TEMA DE LA INFLUENCIA DEL EQUILIBRIO COAGULACIÓN -
FIBRINOLÍTICO EN LA PLEURISIA CON TALCO.
APTO CUP LAUNE

16 JUNIO 1951
El Presidente,


16 JUNIO 1951
El Secretario,


16 JUNIO 1951
El Focal,

El Doctorado,
